

SÉRIE N°

N° d'ordre

ANNEE 1924

197

THÈSE

présentée

à la Faculté de Médecine de Paris

pour l'obtention du grade de Docteur en Médecine

PAR

RAYMOND POUSSARD

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né à Paris, le 23 Novembre 1891

SUR UN

ESSAI DE TRAITEMENT

DES

Tuberculoses chirurgicales

PAR UN

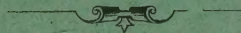
EXTRAIT BACILLAIRE SPÉCIFIQUE

Soutenue le

devant la Commission d'examen

Président : M. LÉON BERNARD

{ Examinateurs



SAINT-CLOUD

IMPRIMERIE GIRAULT

3, Place de l'Eglise

1924



197

ESSAI DE TRAITEMENT
DES
TUBERCULOSES CHIRURGICALES
par un
*EXTRAIT BACILLAIRE SPÉCIFIQUE

SÉRIE N°

N° d'ordre

ANNEE 1924

THÈSE

présentée

à la Faculté de Médecine de Paris

pour l'obtention du grade de Docteur en Médecine

PAR

RAYMOND POUSSARD

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Ne a Paris, le 23 Novembre 1891

SUR UN

ESSAI DE TRAITEMENT

DES

Tuberculoses chirurgicales

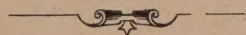
PAR UN

EXTRAIT BACILLAIRE SPÉCIFIQUE

Soutenue le *devant la Commission d'examen*

Président : M. LÉON BERNARD

{ Examineurs



SAINT-CLOUD

IMPRIMERIE GIRAULT

3, Place de l'Eglise

—
1924



I. -- PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale.	CUNÉO.
Physiologie	Ch. RICHET.
Physique médicale	André BROCA.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	BESANÇON.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale.	LECÈNE.
Anatomie pathologique.	LETULLE.
Histologie	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale	RICHAUD.
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène	Léon BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER.
Clinique médicale	GILBERT,
	CHAUFFARD.
	ACHARD.
	WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux.	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
	DELBET.
Clinique chirurgicale.	HARTMANN.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE.
Clinique urologique	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	BROCA Auguste
Clinique thérapeutique médicale.	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILÉAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGEANT.

II. — AGREGÉS EN EXERCICE

MM.	MM.
ABRAMI Pathologie médicale.	LABBÉ (Henri) . . . Chimie biologique.
ALGLAVE Pathologie chirurgicale.	LARDONNOIS . . . Pathologie chirurgicale.
AUBERTIN Pathologie médicale.	LE LORIER Obstétrique.
BASSET Pathologie chirurgicale.	LEMAITRE Oto-rhino-laryncologie.
BAUDOUIN Pathologie médicale.	LEMIERRE Pathologie médicale.
BINET Physiologie.	LÉVY-SOLAL Obstétrique.
BLANCHETIÈRE . . . Chimie biologique.	LHERMITTE Pathologie mentale.
BRANCA Histologie.	LIAN Pathologie médicale.
BRULÉ Pathologie médicale.	MATHIEU Pathologie chirurgicale.
BUSQUET Pharmacologie et matière médicale.	METZGER Obstétrique.
CADENAT Pathologie chirurgicale.	MOCQUOT Pathologie chirurgicale.
CHAMPY Histologie.	MONDOR Pathologie chirurgicale.
CHIRAY Pathologie médicale.	MOURE Pathologie chirurgicale.
CLERC Pathologie médicale.	MULON Histologie.
DEBRÉ Hygiène.	PHILIBERT Bactériologie.
I. de JONG Anatomie pathologique.	RIBIERRE Pathologie médicale.
DUVOIR Médecine légale.	RICHEL Fils Physiologie.
ÉCALLE Obstétrique.	ROUVIÈRE Anatomie.
FIESSINGER Pathologie médicale.	STROHL Physique médicale.
FOIX Pathologie médicale.	TANON Pathologie médicale.
GARNIER Pathologie expérimentale	TIFFENAU Pharmacologie et matière médicale.
HARVIER Pathologie médicale.	VAUDESCAL Obstétrique.
HEITZ-BOYER Urologie.	VERNE Histologie.
HOVELACQUE Anatomie.	VILLARET Pathologie médicale.
JOYEUX Parasitologie.	WELTER Ophthalmologie.

III. — AGREGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	MM.
CAMUS Physiologie.	REITTERER Histologie.
GOUGEROT Pathologie médicale.	ROUSSY Anatomie pathologique.
GUÉNIOT Obstétrique.	

IV.— AGREGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM.	
AUVRAY	Clinique chirurgicale.	OMBRÉDANNE . .	Clinique chirurgicale infantile.
CHEVASSU . . .	Clinique chirurgicale.	PROUST	Clinique chirurgicale.
Laignel-Lavastine	Clinique médicale.	RATHÉRY	Clinique médicale.
LEREBoullet . .	Clinique médicale infantile.	SCHWARTZ	Clinique chirurgicale.
LÉRI	Clinique médicale.	TERRIEN	Cliniq.ophthalmologique.
LÉPER	Clinique médicale.		

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé . .	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	Stomatologie.
N.	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MES AMIS

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR LÉON BERNARD

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin de l'Hôpital Laënnec

Membre de l'Académie de Médecine

Commandeur de la Légion d'Honneur

*Qui nous a fait le grand honneur d'accepter
la Présidence de cette thèse. Hommage
de notre vive reconnaissance et de notre
respectueux attachement.*

À NOTRE MAÎTRE

M. LE DOCTEUR LOUIS BAZY

Chirurgien des Hôpitaux
Officier de la Légion d'Honneur

*Qui nous a guidé de ses conseils dans la
conception de ce travail et nous a tou-
jours témoigné la plus affectueuse
bienveillance. Qu'il trouve ici l'expres-
sion de notre profonde reconnaissance.*

A NOS MAITRES DANS LES HÔPITAUX DE PARIS

MM. Le Docteur ARROU

Le Docteur LOUIS BAZY

Le Professeur LÉON BERNARD

Le Docteur BOUFFE DE SAINT-BLAISE

Le Docteur BOULLOCHE (*in memoriam*)

Le Docteur BRAULT

Le Professeur CHAUFFARD

Le Professeur DEBOVE (*in memoriam*)

Le Docteur DEMOULIN (*in memoriam*)

Le Docteur HIRTZ (*in memoriam*)

A NOS AUTRES MAITRES DANS LES HÔPITAUX

MM. les Docteurs

BARON — BRODIN — Professeur agrégé DEBRÉ —
GATTELIER — HUBER — LAUNAY — LAVIE
(Hôpital Stell, Rueil) — SALOMON — TROISIER.

A M. le Professeur agrégé A. JOUSSET

Médecin de l'Hôpital Laënnec

*Qui a bien voulu mettre à notre disposition
l'extrait bacillaire qu'il prépare et en
surveiller avec nous l'application.*

*Qu'il nous permette de lui présenter ici nos
remerciements et l'expression de notre
profonde gratitude.*

INTRODUCTION

Peu de maladies ont suscité autant de travaux que la tuberculose. Le problème de son traitement a, en particulier, passionné tous les chercheurs.

C'est qu'il est, en effet, peu d'affections aussi redoutables.

Dès la découverte par R. Koch du bacille agent causal de la maladie, les savants de tous les pays, orientés par les travaux de Pasteur, se mirent à la recherche du médicament microbien spécifique; vaccins, extraits bacillaires, sérums furent tour à tour employés.

Jusqu'ici tous ces essais sont restés, au point de vue thérapeutique, à peu près sans résultat pratique; mais ils ont du moins contribué à faire connaître le mode de réaction de l'organisme à l'infection. La notion de l'immunité de surinfection en est née, plaçant la tuberculose dans un cadre un peu à part, par rapport à la plupart des autres maladies infectieuses. On sait actuellement qu'en matière de tuberculose on ne peut parler d'immunité vraie, mais plutôt de sensibilisation, dont la manifestation la plus évidente est le « phénomène de Koch ». Comme nous le montrerons au cours de ce travail, peut-être est-il possible d'élargir la signification du « phénomène de Koch » en l'étendant à toutes les manifestations d'intolérance que présente au niveau des foyers, sous l'influence des poisons bacillaires, l'organisme infecté.

On pouvait se demander s'il n'était pas possible, dans certains cas bien déterminés, tuberculoses externes spécialement — et nous verrons par la suite les raisons de

cette limitation dans le choix des malades — de tirer partie de cette réaction focale, qui n'est pas autre chose que l'exagération du processus évolutif naturel, soit pour raccourcir l'évolution normale d'un foyer vers la guérison, soit pour faciliter l'acte chirurgical en aidant à la séparation du mort du vif, à la collection rapide du pus, ou à la disparition des phénomènes inflammatoires péri-focaux.

C'est ce que nous avons tenté dans le service de notre maître M. Louis Bazy et sous sa direction, avec un extrait bacillaire tuberculeux préparé par M. Jousset.

L'objet de ce travail est d'exposer :

I Dans une courte étude historique, les principaux essais tentés au moyen des « médicaments microbiens » et leurs résultats.

II Les observations des malades que nous avons traités et les variétés de réactions que nous avons observées.

III Les conclusions d'ordre plus général que nous croyons pouvoir tirer de cet essai thérapeutique.

HISTORIQUE

A la suite de la communication de Pasteur à l'Académie des Sciences, en 1880, « *Sur le choléra des poules et l'atténuation du virus du choléra des poules* », et de celle de Pasteur, Chamberland et Roux en 1881, concernant le charbon, « *De l'atténuation des virus et de leur retour à la virulence* », on crut avoir trouvé le procédé de thérapeutique préventive spécifique pouvant s'adresser à la plupart des affections à germe connu.

Aussi, lorsque Robert Koch eut découvert en 1882 l'agent pathogène de la tuberculose, on se mit dans les laboratoires de tous les pays à chercher la réalisation du traitement de l'affection par le médicament microbien spécifique. C'est ainsi que les uns s'efforcèrent de conférer à l'organisme une immunité active par des injections de bacilles tués ou atténués, ou encore d'extraits bacillaires, exo ou endotoxines, obtenus par différents procédés et formant le groupe des tuberculines, les autres une immunité passive, au moyen d'injections de sérum d'animaux préparés.

Nous ne ferons que citer les principaux essais de sérothérapie, cette question sortant du cadre de notre sujet: Sérum de Maragliano, 1895, — Sérum de Marmoreck, 1903, — Sérum de Lannelongue, Achard et Gaillard, 1906, — Sérum de Vallée, 1906-1909, — Sérum de Ruppell et Rickmann, 1910, — Sérum de Bruschetti, 1912, — Sérum de Jousset, 1912-1913.

Une place voisine doit être réservée aux corps immunisants de Spengler, 1908, préparés à partir du sang total de lapins immunisés.

« Jusqu'ici, il ne semble pas que la sérothérapie ait réalisé les espérances que l'on avait pu concevoir à son sujet » (Calmette). (1).

Nous nous étendrons un peu plus sur les essais de vaccination par les bacilles tuberculeux.

Ils ont été de différents ordres :

Certains auteurs se sont adressés aux bacilles tués par la chaleur : Dembinski, après Strauss, en 1903, les injecte dans les veines du lapin. Maragliano, en 1904, en inocule une petite quantité, par scarifications, dans les tégu-ments du bras.

Calmette et Guérin, en 1914, expérimentent sur les bovidés.

D'autres auteurs cherchent à modifier le bacille dans sa structure : Vallée emploie des bacilles lavés et des-échés dont il extrait les graisses par l'éther de pétrole.

Martin et Vaudremer emploient l'éther comme sol- vant, 1906. Les bacilles ainsi traités perdent en grande partie leur acido-résistance.

Notons en passant que les lipoides extraits des bacil- les ne confèrent expérimentalement aucune immunité à l'animal (Calmette et Guérin. Annales de l'Institut Pas- teur. Avril 1914).

Différents agents chimiques ont encore été employés soit pour tuer, soit pour atténuer le bacille : l'eau de Javel (Moussu et Goupil, 1907), le fluorure de sodium

(1) Dans tout ce qui suit nous avons fait de nombreux emprunts au livre si documenté de M. le P^r CALMETTE « L'infection bacillaire et la tuberculose chez l'homme et chez les animaux ».

(Rappin), l'oléate de soude (Noguchi, 1909), la monochlorhydrine (Salimbeni, 1912). On s'est également adressé aux agents physiques : rayons ultra-violet (Henry), aux diastases.

Jusqu'ici, tous ces essais sont restés sans résultats appréciables : « On sait aujourd'hui que les bacilles morts et ceux dont le protoplasma a subi des altérations profondes n'ont qu'un pouvoir vaccinant très faible ou nul ; ils ne sont donc pas utilisables pratiquement » (M. Calmette).

« Il semble bien actuellement acquis que le bacille tuberculeux mort est complètement inapte à conférer la moindre immunité et qu'il est préférable de s'adresser aux bacilles vivants » (MM. Borrel, Boez et A. de Coulon) (1).

La vaccination par bacilles vivants est beaucoup plus importante du fait des résultats déjà obtenus. Elle est de date ancienne puisque, dès 1886, Cavagnis injectait des crachats bacillifères traités par l'eau phéniquée. D'autres essais furent faits plus tard par Gaucher et Ledoux-Lebard en 1889, Gaucher et H. Martin en 1890.

1902 apporte les premiers faits intéressants. Behring publie son procédé de bovovaccination « Jennerisation des bovidés ». Il pratique deux injections intraveineuses, l'une de 4 milligrammes, l'autre de 20 milligrammes d'une souche humaine de bacilles tuberculeux cultivés au laboratoire depuis dix ans et desséchés dans le vide.

Des nombreuses vérifications qui ont été faites de cette méthode il résulte que les animaux ainsi vaccinés acquièrent une résistance nette à la contamination expérimentale ou naturelle. Mais cette résistance est de

(1) « Etude comparée de la virulence et de la toxicité des corps microbiens et de la tuberculine de divers échantillons de bacilles tuberculeux » (MM. BORREL, BOEZ, A. DE COULON). *Annales de l'Institut Pasteur*, Décembre 1923.

courte durée, et, dès qu'elle cesse, les bacilles, introduits dans l'organisme par les injections vaccinales et par l'injection d'épreuve — ces bacilles ne sont qu'incomplètement éliminés durant la phase de résistance — entrent en activité et déterminent des lésions évolutives.

Koch et Schütz, en 1904, dans l'espoir d'obtenir une résistance plus grande, utilisent les injections intraveineuses de bacilles frais. Mais cette méthode, sans avantage sur la précédente, réalise encore plus sûrement l'infection de l'animal.

Citons encore les essais de vaccination par bacilles acido-résistants d'animaux à sang froid (Friedmann, 1903), par virus sensibilisé (Meyer, 1910, Calmette et Guérin), par émulsions de ganglions tuberculeux (Rodet et Garnier, 1903 - Trudeau et Krause, 1910), par injections de bacilles virulents à doses croissantes (Williams, 1911).

L'immunisation a été enfin tentée par voie digestive (Calmette et Guérin - Roux et Vallée).

Beaucoup de ces méthodes donnent des résultats appréciables, en ce sens qu'elles confèrent aux animaux sur lesquels elles sont expérimentées, une résistance marquée, quoique de durée limitée, aux infections expérimentales ou naturelles, mais elles présentent un danger constant : les bacilles employés, non résorbés dans l'organisme, possèdent un trop haut degré de virulence et restent tuberculigènes, créant des lésions organiques dès que la résistance vaccinale disparaît.

« La résistance chez l'animal tuberculeux est fonction du foyer tuberculeux vivant dans son organisme; aucun autre antigène ne peut la produire. Or, le problème n'est pas aisément soluble, qui consiste pour obtenir une vaccination, à introduire dans un organisme des germes tu-

berculeux sans qu'un dommage ultérieur soit possible » (MM. Debré et Bonnet)¹.

Aussi, actuellement, cherche-t-on le bacille capable de conférer à l'organisme le degré de résistance nécessaire, mais suffisamment avirulent pour n'être pas lui-même un danger en puissance.

Dans cet ordre d'idées, il faut citer les « bacilles biliés » de MM. Calmette et Guérin. Ces auteurs ont obtenu par nombreux passages sur milieux à la bile glycérinée une race de bacilles à virulence atténuée ne déterminant chez les bovidés aucune lésion folliculaire, mais conférant cependant un degré d'immunité tel que les bacilles virulents d'épreuve inoculés par la suite, tout en persistant dans le système lymphatique, ne créent aucune lésion nodulaire.

Mais la résistance conférée disparaît dès que l'élimination du vaccin antituberculeux employé est totale. Ainsi M. Vallée recherche « si le vaccin le plus favorable pratiquement ne serait pas celui qui offrirait, avec les garanties nécessaires d'inocuité, la plus grande lenteur de résorption ».

Il emploie dans ce but un bacille d'origine équine à virulence extrêmement dégradée qu'il émulsionne dans un excipient irrésorbable constitué par une suspension de grès porphyrisé ou de talc, dans l'huile de vaseline.

M. Vallée constate que les bacilles ainsi inoculés « prolifèrent au sein d'une lésion fibro-caséuse purement locale, sans tendance aucune à la généralisation » et qu'ils semblent « devoir être fixés sur place pour toute la durée de la vie économique de l'animal porteur de la lésion de vaccination » ; que les animaux inoculés possèdent deux ans plus tard, une résistance complète à une ino-

(1) « Surinfection tuberculeuse expérimentale » MM. DEBRÉ et BONNET, *Journal Médical Français*, n° 9, Septembre 1922.

culation d'épreuve mortelle ou tout au moins des plus graves pour les témoins (1).

Enfin, dans les annales de l'Institut Pasteur de décembre 1923 (déjà citées), MM. Borrel, Boez, A. de Coulon publient les résultats qu'ils ont obtenus dans leurs essais de vaccination avec la souche BB. La souche BB s'est montrée expérimentalement avirulente et incapable d'acquiescer la moindre virulence, tout en se montrant des plus toxiques par inoculation intracérébrale au cobaye tuberculisé depuis 45 jours. Les cobayes préparés avec cette souche ont montré une résistance manifeste à l'inoculation d'épreuve. « Les cobayes préparés par voie sous-cutanée avec l'origine BB ont présenté une survie double et parfois même triple de celle des témoins ».

Les résultats déjà obtenus semblent donc confirmer la nécessité pour vacciner efficacement d'employer des « bacilles encore vivants, mais privés autant que possible de leur aptitude à produire des lésions folliculaires » (M. Calmette), et, pour obtenir des résultats durables, de pratiquer « des inoculations en excipients irrésorbables » (M. Vallée).

Ce fut le 4 août 1890 que Robert Koch fit connaître au Congrès international de Berlin sa découverte de la tuberculine. En 1891, il en indiquait la nature et la préparation.

Pour obtenir la tuberculine brute de Koch « tuberculine ancienne », on part de cultures de bacilles tuberculeux âgés de six semaines, ayant poussé en voile à la surface de bouillon glyciné à 50 pour mille. Après sté-

(1) Médecine expérimentale. — Bacille tuberculeux et excipient irrésorbable. Note de M. VALLÉE, présentée par M. ROUX à la séance du 26 décembre 1923 de l'Académie des Sciences (Comptes rendus n° 1, Janvier 1924).

rilisation à l'autoclave pendant une demi-heure à 110°, on opère une réduction au dixième par chauffage au bain-marie, puis on filtre sur Chardin. Le filtre arrête la plupart des corps microbiens et on recueille un liquide épais, sirupeux, brun, qui est la tuberculine brute. Cette tuberculine renferme les exotoxines et une partie des endotoxines du bacille tuberculeux.

Pour purifier cette tuberculine, Koch la précipitait par l'alcool à 60°; il obtenait ensuite, après broyage de la masse précipitée, une poudre qu'il reprenait par l'eau glycinée. Comme se rapprochant de cette dernière, citons la tuberculine CL de Calmette, la tuberculine précipitée de l'Institut Pasteur.

Depuis la préparation initiale de la tuberculine brute de nombreuses modifications ont été apportées d'où sont sorties de multiples tuberculines se différenciant plus ou moins de la préparation ancienne de Koch. Dans ces procédés, les auteurs se sont attachés à éliminer de la tuberculine les substances étrangères provenant des milieux de culture, et les substances inactives du bacille lui-même : peptone, cire et graisses, sels, cherchant à isoler le principe véritablement actif.

En 1897, Robert Koch prépare la tuberculine TR à partir de bacilles desséchés dans le vide puis broyés au mortier. La poudre obtenue est diluée dans du sérum physiologique additionné d'eau glycinée à 5 pour 100. Par centrifugation on obtient un liquide surnageant : la tuberculine TO (tuberculinum originale) qui est analogue à la tuberculine brute. Le culot de centrifugation est desséché, broyé, repris par l'eau, et cela à plusieurs reprises. Le résidu obtenu, additionné de glycérine, constitue la tuberculine TR (tuberculine Rest), qui contient les endotoxines bacillaires.

Désirant obtenir un produit renfermant à la fois les

endotoxines et les toxines solubles, ces dernières n'existant pas dans la tuberculine TR, R. Koch, en 1901, fut conduit à une nouvelle préparation: la tuberculine BE (Neutuberkulin bazillenemulsion), qui est obtenue à l'aide d'une émulsion de bacilles, préalablement broyés dans de l'eau glycéринée.

Afin d'éviter l'action pyrétogène de l'albumine, Koch utilisa des cultures obtenues sur des milieux à base d'asparagine et ne contenant ni viande ni peptone; il obtint ainsi la tuberculine AF (Albumose frei).

Klebs, en 1891 prépare la « tuberculocidine » en précipitant la tuberculine brute par l'alcool, puis, en traitant le précipité par un mélange de chloroforme, d'alcool et de benzine. Le produit restant est repris par la glycérine phéniquée.

En 1897, Buchner et Hahn soumettant à une forte compression les bacilles broyés avec de la terre d'infusoires et du sable en présence de glycérine et de chlorure de sodium, obtiennent la « tuberculoplasmine ».

Hirschfelder, en 1897, traite la tuberculine brute de Koch par l'eau oxygénée, d'où le nom d' « oxytoxine » donné à la préparation.

La même année, Maragliano fait un mélange d'endotoxines, extraites par macération et réduction à chaud de cultures totales, et de toxines solubles obtenues par concentration à basse température, dans le vide, de bouillon et de culture.

Landmann, en 1898, obtient le « tuberculol » : des bacilles à virulence exaltée, préalablement dégraissés et pulvérisés, sont épuisés à 40° dans le sérum physiologique glycéринé. Cette opération est renouvelée plusieurs fois, après décantation, à température croissante jusqu'à 100°. Le produit ainsi obtenu renfermant les endotoxines est évaporé dans le vide à sec. Cet extrait est

mélangé aux toxines solubles obtenues par concentration du bouillon de culture dans le vide.

Denys, en 1901, se contente de filtrer les cultures de bacilles tuberculeux en milieu glyciné, et non stérilisées à chaud.

Béranek, en 1903, prépare une tuberculine en mélangeant des extraits de corps bacillaires obtenus en les soumettant à l'action d'une solution d'acide orthophosphorique, avec les toxines solubles obtenues par filtration de la culture et concentration dans le vide.

La tuberculine bovine PTO de Spengler ne diffère de la tuberculine ancienne de Koch que par l'emploi de bacilles bovins à la place de bacilles humains.

Ishigami, en 1908, traite les bacilles par l'acide sulfurique pour obtenir la « tuberculotoxoïdine ».

Pour préparer les différentes variétés d'« Eisentuberkulin », Ditthorn et Schultz, en 1909, précipitent par l'oxychlorure de fer des extraits bacillaires différemment isolés. Le précipité est ensuite repris en solution glycinée.

Much, en 1909, dissout les bacilles tuberculeux dans la neurine, produit de décomposition de la matière cérébrale.

Baudran (endotoxine tuberculeuse, 1909) traite les bacilles successivement par divers solvants : alcool, éther, chloroforme, toluène, puis par l'eau. Le résidu, après concentration, est repris par l'alcool et évaporé.

Rosenbach, 1910, ensemence, sur des cultures de bacilles tuberculeux âgées de six à huit semaines, un champignon : le trichophyton holosericum album. C'est de cette culture mixte que sont extraites les toxines.

Vaudremer, en 1910, obtient une tuberculine analogue à la précédente, et, comme elle, à toxicité très faible, au moyen de l'aspergillus fumigatus.

Citons encore la « tuberculomucine » de Wileminsky, 1912; la « tubolytine » de Siebert et Roemer en 1913.

Il existe donc, ainsi que nous venons de le voir, et nous n'en avons cité que quelques-unes, un très grand nombre de préparations d'extraits bacillaires, nombre qui s'accroît encore chaque jour. Si beaucoup de ces préparations se rapprochent de la tuberculine brute de Koch, d'autres en diffèrent profondément par le fait même que les auteurs ont cherché à purifier la tuberculine pour en isoler le principe actif et éliminer ce qui leur paraissait inutile ou même nuisible, ces dernières substances provenant soit du bacille lui-même, soit du milieu de culture.

Cette recherche du mieux n'a d'ailleurs pas donné ce que l'on en pouvait attendre. On conçoit que quelle que soit la résistance du poison tuberculeux, certaines des manipulations proposées en modifient plus ou moins profondément la nature et la tuberculine ancienne reste encore une des meilleures, si ce n'est la meilleure, de ces préparations.

Lorsque le 4 août 1890 R. Koch fit sa retentissante communication sur la tuberculine, il pensait avoir découvert le remède spécifique de la tuberculose et il s'exprimait ainsi : « Je possède maintenant le remède cherché. Les cobayes, animaux extraordinairement prédisposés à la tuberculose, résistent grâce à cette substance, à l'inoculation du virus tuberculeux, et ceux qui sont déjà atteints d'une tuberculose avancée peuvent être guéris sans que cette substance ait une autre influence sur l'organisme ».

Mais, ni la tuberculine ancienne, ni les extraits bacillaires employés ensuite ne donnèrent les résultats escomptés, dans les nombreux essais qui en furent faits dans tous les pays, et plus particulièrement en Allema-

gne, aux Etats-Unis et en Suisse. On eut même, il faut bien le dire, à déplorer des accidents sérieux.

Cependant, si la tuberculine ou autre extrait bacillaire ne s'est pas montrée le remède actif spécifique espéré, si souvent elle s'est montrée dangereuse, il semble que dans certains cas des résultats heureux ont pu être enregistrés.

Les premières constatations dans ce sens furent faites par Koch cherchant à créer l'immunité active du cobaye par des injections de bacilles tués et broyés. De ces expériences devait sortir la mise en évidence du « phénomène de Koch » et la découverte de la tuberculine elle-même. « Koch avait remarqué que le cobaye tuberculeux était tué par une dose (de bacilles tués et broyés) inoffensive pour l'animal sain, mais il put constater aussi que ces inoculations avaient au contraire une action curative dès qu'il abaissait suffisamment la dose de bacilles injectés; les animaux ainsi traités avaient une survie plus longue et leurs foyers tuberculeux entraient en régression. Les bacilles injectés n'étaient pas résorbés, ils restaient dans la région inoculée où ils provoquaient souvent la formation de foyers localisés de suppuration. Koch a conclu de ces expériences que le principe curatif du bacille réside dans un corps spécial, renfermé dans sa substance même et qui en est extrait par les humeurs de l'organisme. » (Kolle et Hetsch) (1).

Depuis, au cours des nombreux essais qui furent faits, on put constater dans certains cas une orientation heureuse de la marche de l'affection traitée par la tuberculine et plus particulièrement dans les tuberculoses externes. Si bien que M. Kuss pouvait écrire « Tous les au-

(1) « La bactériologie expérimentale appliquée à l'étude des maladies infectieuses ».

teurs qui ont la pratique de la tuberculinothérapie ont observé des améliorations lésionales profondes, inattendues, à la suite de fortes réactions de foyer dans les tuberculoses cutanées, dans les adénopathies tuberculeuses, dans les tuberculoses externes, voire même dans les tuberculoses pulmonaires ».

Et plus loin : « Les transformations favorables de foyer s'observent avec le plus de netteté dans les tuberculoses extrapulmonaires, les dermatologistes en particulier ne discutent plus l'action curative de la tuberculine sur les lésions cutanées; cette action dépend uniquement des modifications locales provoquées par la tuberculine. De même, dans les adénopathies cervicales caséuses, l'utilité de la tuberculinothérapie est souvent manifeste. » (M. Kuss) (1).

Malgré ces phénomènes favorables, en raison de ses dangers, la tuberculine a totalement cessé, tout au moins en France, d'être employée comme agent curatif de la tuberculose, et ses réactions localisées ne sont plus employées que pour le diagnostic et le pronostic de l'affection : souscuti, cuti, intra-dermo, et ophtalmo réactions.

Et M. A. Jousset pouvait dire dans son article « Vaccinothérapie et tuberculinothérapie », tome I^{er} de l'article Tuberculose, collection Sergent (n° XVII) : « La tuberculinothérapie est donc dans son ensemble une méthode de très médiocre valeur pour ne pas dire inefficace. Ajoutons qu'elle est une méthode redoutable au dire même de ses adeptes les plus fervents. Le nombre des phtisiques achevés par la tuberculine est aujourd'hui considérable, et nous ne parlons que de résultats connus, loyalement publiés ! »

(2) « Traitement de la tuberculose pulmonaire. — Thérapeutique des maladies respiratoires », Bibliothèque de thérapeutique.

OBSERVATIONS

Nous venons d'exposer rapidement l'histoire de la thérapeutique antituberculeuse par les médicaments microbiens. Ces méthodes thérapeutiques ont été à peu près complètement abandonnées, surtout en France, et les médecins phthisiologistes les plus qualifiés enseignent avec juste raison qu'il n'existe pas actuellement de médicament, spécifique ou autre, de la tuberculose.

On peut se demander si cette opinion, basée surtout sur l'expérience fournie par la lutte contre la tuberculose pulmonaire et si malheureusement exacte en ce qui la concerne, n'a pas quelque chose de trop absolu quant aux tuberculoses chirurgicales, dont l'évolution est si différente, et sur lesquelles agissent heureusement des agents dont l'action est souvent des plus nocives pour la tuberculose pulmonaire.

C'est dans cette idée que plusieurs essais furent tentés ces temps derniers au moyen d'extraits bacillaires nouveaux dans différents services hospitaliers. Nous ne citerons que ceux faits au moyen du collo vaccin de M. Grimberg sur lesquels plusieurs publications ont déjà paru (1).

(1) « Nous ne citons que les dernières publications parues :

Communication de M. SAVARIAUD à la Société de Chirurgie. — Bulletin du 6 novembre 1923.

Communication de M. HALLOPEAU à la Société de Chirurgie — Bulletin du 13 Novembre 1923.

Communication de MM. SAVARIAUD et GRIMBERG à la Société de Chirurgie — Bulletin du 27 Novembre 1923.

Bulletin de la Société de Médecine de Paris n° 3 ; Séance du 8 Février 1924 : « Traitement de certaines tuberculoses externes par un extrait bacillaire colloïdal (lecollovaccin). M. Grimberg.

C'est dans ce but également que notre maître, M. Louis Bazy a fait traiter dans son service de consultations externe de Saint-Antoine, sur les conseils de M. Jousset, et avec un extrait bacillaire préparé par ce dernier, un certain nombre de malades.

Nous avons été chargé, sous le double contrôle de MM. Louis Bazy et Jousset, du traitement et de la surveillance clinique de ces malades. C'est leur histoire succincte, avec les modalités du traitement, les résultats obtenus et les conclusions que nous croyons pouvoir tirer des faits observés que nous voulons maintenant exposer.

Nous nous sommes adressé à des sujets apyrétiques, à état général satisfaisant, présentant uniquement des lésions de tuberculose externe facilement observables : articulaires, osseuses et surtout ganglionnaires, éliminant soigneusement, autant que cela était en notre pouvoir, tous ceux qui auraient pu présenter un foyer profond, pulmonaire en particulier .

I^{re} OBSERVATION. — Madame S..., 25 ans.

Vient consulter le 16 avril 1923 pour une adénite cervicale située à droite, sous l'angle de la mâchoire.

Avec la périadénite qui le fixe à la peau enflammée, le ganglion forme une petite masse du volume d'un œuf de pigeon. On note une légère fluctuation.

Le début remonte à deux mois.

La malade présente les cicatrices de deux abcès froids : sous-maxillaires droit et gauche datant de 1919.

Par ponction, on retire du ganglion ramolli un pus grumeleux, riche en B.K.

L'état général est très bon.

La cuti-réaction est franchement positive : en cocarde.

La malade reçoit trois injections sous-cutanées de vaccin (avril), face externe de la cuisse, 0,25, 0,50, 1 cc. à quatre jours d'intervalle.

RÉACTIONS :

Générale : Légère après la première injection, plus mar-

quée après les deux dernières. La température monte à 40°, s'accompagnant de courbature, de malaises.

Locale : Minime, sensiblement la même pour les trois injections : rougeur, léger empâtement, pas de réaction ganglionnaire.

Focale : Marquée aussitôt après la première injection. Le ramollissement s'est accentué, la fluctuation est très nette.

La poche incisée d'un bord à l'autre laisse écouler un pus très fluide.

Moins nette après les deux dernières injections.

La malade reste alors quelque temps chez elle et revient le 22 mai à la consultation.

La plaie est incomplètement cicatrisée. On sent une masse sous jacente, du volume d'une noix, apparue depuis sa dernière visite.

Elle reçoit alors de nouveau 1 cc. de vaccin suivi de réactions analogues à celles étudiées plus haut, sans rien de spécial.

Un mois plus tard, on note une diminution marquée du volume de la masse sous-maxillaire. Il persiste cependant un certain empâtement inflammatoire avec un petit trajet fistuleux donnant de temps en temps quelques gouttes de pus.

Elle est revue le 12 octobre. Elle présente la même petite zone inflammatoire avec persistance du trajet fistuleux.

Un nouveau ganglion s'accompagnant de périadénite a fait son apparition en arrière de la branche montante du maxillaire droit.

Trois nouvelles injections de vaccin sont alors faites à quatre jours d'intervalle : 0,50, 0,75 et 1,50.

RÉACTIONS :

Générales : Légères. Température 38 — 38°,8.

Locales : Très légères ou nulles.

Focales : Léger fourmillement. Légère diminution de volume des deux foyers.

Le 12 novembre, la diminution de volume des deux foyers est très marquée. Le petit trajet fistuleux sous-maxillaire persiste encore.

Le 18 décembre, la guérison semble complète. La fistule est fermée. Seule persiste dans la profondeur une petite masse de consistance fibreuse.

La malade a été revue une dernière fois le 16 février 1924, la petite fistule sous-maxillaire droite s'est de nouveau ouverte et donne par intermittence quelques gouttes de pus.

A gauche, à la partie supérieure du bord postérieur du sterno cleido mastoïdien, on sent trois ou quatre ganglions nouveaux dont le plus gros atteint le volume d'un haricot.

L'état général est très bon.

II° OBSERVATION. — Monsieur J..., 26 ans.

Est porteur d'une adénite cervicale sous-maxillaire gauche apparue il y a trois mois, à la suite d'une grippe, et ayant évolué rapidement.

Actuellement (14 avril) la fluctuation est très nette.

L'état général est très bon.

La cuti-réaction est positive maculo-papuleuse rose.

Un drainage filiforme est pratiqué et le malade reçoit à quatre jours d'intervalle sous la peau de la face externe de la cuisse : 0,25 et 1 cc. de vaccin.

RÉACTIONS :

Générale : Faible après la première injection, forte après la seconde, 40°,8 avec céphalée, anorexie.

Locale : Forte, ecchymotique, œdème local, adénite correspondante.

Sensiblement égale les deux fois.

Focale : Très marquée, forte élimination et résorption rapide.

N'a pas été revu par la suite.

III° OBSERVATION. — Monsieur L..., 19 ans.

Le 14 avril. Présente sous l'angle de la mâchoire, à droite, une masse du volume d'un petit œuf de poule. La palpation permet de constater plusieurs ganglions noyés dans la péri-adénite.

Depuis l'âge de 7 ans, le malade présente à ce niveau une réaction ganglionnaire qui se manifeste par des poussées suivies de régressions. Au début, un de ces ganglions s'est ramolli et s'est éliminé par un trajet fistuleux qui a persisté six mois.

La cuti-réaction est positive maculo-papuleuse rose.

L... reçoit : 0,25, 0,50, 0,50, 1 cc. de vaccin à quatre jours d'intervalle.

RÉACTIONS :

Générale : Peu marquée, sauf après la deuxième injection où la température atteint 39° et s'accompagne de vertiges. Etat syncopal. Dyspnée marquée. Epistaxis.

Locale : De plus en plus marquée jusqu'à la troisième injection, où elle se traduit par de la douleur, de l'œdème et du gonflement du genou. Faible à la quatrième.

Focale : A peu près nulle, sauf diminution de la péri-adénite permettant mieux la dissociation des ganglions intéressés.

Ce malade revu le 25 mai 1923 présentait toujours la même tuméfaction, peut-être un peu moins volumineuse.

Son état général était très bon.

IV° OBSERVATION. — Mademoiselle N..., 18 ans.

Vient consulter le 1^{er} juin. Depuis huit ans elle présente des adénites cervicales ayant évolué par poussées et régressions. Bon état général.

A droite, elle présente un trajet fistuleux partant d'une petite masse indurée.

A gauche, même lésion, avec en plus un petit abcès froid non ouvert que l'on draine par trois crins.

Elle reçoit 0,25 de vaccin.

RÉACTIONS :

Générale : Faible. La température s'élève à 37°,8 sans autre manifestation.

Locale : Se traduit par de l'induration au niveau du point d'injection, avec rougeur périphérique d'une 1/2 paume.

Focale : Faible.

Elle est revue le 8 juin :

A gauche, la suppuration est tarie, la plaie est propre;

A droite, l'induration et une légère suppuration persistent.

V° OBSERVATION. — Madame E..., 21 ans.

Vue le 25 juin 1923. A seize ans, elle a présenté des adénites de la région cervicale gauche; un ganglion de la région sternoclaviculaire du même côté a suppuré et s'est cicatrisé. Depuis deux mois, deux ganglions sous-maxillaires gauches se sont enflammés et ont atteint le volume d'un œuf de pigeon. Ils sont durs et mobiles.

L'état général est bon.

La cuti-réaction est positive maculo-papuleuse.

Elle reçoit quatre injections de 0,25, 0,50, 0,75, 1,50 de vaccin à quatre jours d'intervalle.

RÉACTIONS :

Générale : Est croissante. La température maxima est de 38°,4 à la première injection, 39°,2 à la deuxième, 39°,9 à la troisième, 40°,4 à la quatrième.

S'accompagne de céphalée, de malaises.

Locale : Est assez marquée aux deuxième et quatrième injections avec rougeur, empâtement, douleur aux points de piqûre.

Focale : Est progressive, se traduisant par du ramollissement et la diminution du volume des masses ganglionnaires.

Elle est revue le 16 août. La guérison semble complète. Il ne persiste plus dans la profondeur que deux petits noyaux durs roulant sous le doigt.

La malade revient le 8 janvier 1924. Pendant l'été, elle a séjourné en Bretagne au bord de la mer puis a regagné Paris.

Elle fait une nouvelle poussée locale. Elle présente en effet trois ganglions volumineux sous-maxillaires gauches formant une masse de 3 à 4 cm. de largeur sur 2 cm. de diamètre. Ganglions durs, s'accompagnant de périadénite. Cette nouvelle poussée date d'une quinzaine de jours.

Elle reçoit trois nouvelles injections de vaccin : 0,25, 0,50, 2 cc., à cinq jours d'intervalle.

RÉACTIONS :

Générale : Est décalée de 24 heures après la première injection. Le lendemain, la température atteint 39° s'accompagnant de courbature et de céphalée.

La température atteint 38°,3 après la seconde.

La réaction est violente après la troisième piqûre, la température atteint 40°,6 et s'accompagne de céphalée intense avec courbature, état nauséux, vomissements, gêne respiratoire, polypnée.

Locale : Est assez peu marquée, se traduisant par de la rougeur et un léger œdème au point de piqûre.

Focale : S'est traduite après la première injection par un léger ramollissement de la masse qui paraît à la malade moins tendue.

Elle a été à peu près nulle après les deuxième et troisième injections

La malade revue le 4 mars présente une diminution notable de la masse sous-maxillaire gauche.

Il y a surtout disparition de la périadénite, ce qui permet d'isoler nettement les trois ganglions pris dans la profondeur et qui ont été eux-mêmes peu modifiés par le vaccin.

L'état général est très bon.

VI° OBSERVATION. — Mademoiselle L. G..., 22 ans.

Vient consulter le 22 juin pour une adénite rétro-maxillaire droite, datant de deux ans. Dans la région empâtée s'ouvre une fistule qui ne donne que quelques gouttes de pus. La suppuration remonte à 15 mois.

Au voisinage, quatre cicatrices d'adénites anciennes.

La cuti-réaction est + + aréolaire.

La malade reçoit quatre injections de vaccin : 0,25, 0,50, 1 cc., 2 cc., à quatre jours d'intervalle.

RÉACTIONS :

Générale : Est surtout marquée après la deuxième injection. La température atteint 39°,8 et s'accompagne de céphalée.

Locale : Est nulle ou légère.

Focale : Est peu marquée. La suppuration n'est pas augmentée, c'est à peine si l'on note un léger ramollissement avec diminution de l'empatement.

N'a pas été revue depuis.

VII^e OBSERVATION. — Mademoiselle B..., 32 ans.

Se présente le 7 juillet 1923. A 18 ans, elle a présenté une adénite cervicale droite qui a suppuré et dont la guérison s'est effectuée en six mois.

En mai 1922, de nouveaux ganglions ont fait leur apparition dans la région cervicale gauche. Depuis deux mois, deux suppurent.

L'état général est bon.

La cuti-réaction est positive faible.

La malade reçoit quatre injections de vaccin (d'une dilution ancienne) : 0,25, 0,75, 1,50, 2 cc., à quatre jours d'intervalle.

RÉACTIONS :

Générale : A été des plus légères.

La température a atteint 37°,6 à la troisième injection, s'accompagnant de quelques vomissements.

Locale : A été légère : un peu de rougeur, ou nulle.

Focale : Légère ou à peine marquée pour les première et troisième injections, a été plus nette à la seconde, avec une légère douleur au niveau des ganglions et diminution de l'écoulement; et surtout après la quatrième, où l'on note un ramollissement assez marqué de l'empatement périphérique alors que la suppuration est à peu près tarie. Les autres ganglions ayant à peu près disparu.

La malade est revue le 31 août. L'état est stationnaire. Deux fistules persistent, l'écoulement est minime et intermittent.

La malade revient le 2 février 1924.

Dans l'intervalle, les trajets fistuleux se sont cicatrisés, mais depuis, une poussée nouvelle s'est produite. On note une adénite avec périadénite angulo-maxillaire gauche du volume d'un œuf de pigeon ayant débuté dès les premiers jours de janvier et un petit ganglion en arrière du sterno-cleido-mastoïdien, sous la mastoïde.

L'état général est bon.

Quatre nouvelles injections sont alors pratiquées : 1 cc., 0,75 (manque de vaccin), 2 cc. et 2 cc., à cinq jours d'intervalle.

RÉACTIONS :

Générale : Est légère après les deux premières injections : température à 38°,1 avec cependant quelques vomisse-

ments, de la courbature; plus marquée après la troisième : température à 39°, céphalée, vomissements, toux.

Locale : Est légère, caractérisée par une légère rougeur.

Focale : Est légère : un peu de ramollissement avec diminution de volume après la première injection.

A peu près nulle après les deuxième et troisième injections

Plus marquée après la quatrième où l'on note une diminution notable du volume de la masse ganglionnaire et disparition à peu près complète du petit ganglion rétro-sterno-cleido mastoïdien.

La malade est revue le 4 mars 1924. La masse angulo-maxillaire a nettement diminué, diminution portant surtout sur la périadénite. Le ganglion lui-même paraît peu touché.

Le petit ganglion rétro-sterno-cleido-mastoïdien a entièrement disparu.

VIII^e OBSERVATION. — Mademoiselle L..., 18 ans.

Vue le 21 juillet. Elle présente une adénite susclaviculaire gauche apparue en juin, en voie de ramollissement. La ponction ramène du pus dans lequel on trouve du B. K.

L'état général est bon.

La cuti-réaction est positive maculo-papuleuse.

Elle reçoit : 0,25, 0,50, 1 cc. à quatre jours d'intervalle.

RÉACTIONS :

Générale : Est peu marquée. Elle atteint son maximum après la troisième injection où la température monte à 38°,7, s'accompagnant de courbature générale.

Locale : Est faible, un peu plus forte à la troisième injection.

Focale : Est assez marquée après les deuxième et troisième injections se caractérise par une poussée fluxionnaire. Après la troisième, l'amélioration est très marquée et la malade part en bonne voie de guérison.

Le pus a été évacué par ponction.

IX^e OBSERVATION. — Monsieur C..., 24 ans.

Se présente le 6 novembre porteur d'une adénite cervicale sous-maxillaire gauche dont le début remonte à février 1923.

C'est un ganglion du volume d'une noisette situé en arrière d'une petite collection superficielle recouverte d'une peau rouge, tendue et luisante. La ponction ne ramène que quelques gouttes de pus.

L'état général est bon.

La cuti-réaction est positive maculo-papuleuse.

Le malade reçoit : 0,50, 0,75, 2 cc. de vaccin à quatre jours d'intervalle.

RÉACTIONS :

Générale : Légère après les deux premières injections, présente une intensité plus marquée après la troisième où l'on note :

Une température atteignant 39°,6;

Une céphalée intense;

Un peu de gêne respiratoire avec toux;

Une réaction oculaire marquée, avec congestion de la conjonctive et dilatation des vaisseaux.

Examiné dans le service d'ophtalmologie de St-Antoine, le malade est trouvé porteur d'une iritis ancienne du type syphilitique et de quelques modifications dans l'ordonnement du pigment qui laisserait supposer l'existence d'une héredo-infection syphilitique avec, en plus, congestion générale des vaisseaux episcléaux, congestion disparaissant complètement par instillation de cocaïne.

La réaction de Bordet-Wassermann est négative.

Locale : Est assez marquée après les trois injections, caractérisée par un érythème étendu s'accompagnant d'empatement.

Focale : Suit la progression des injections et se traduit d'abord par une poussée fluxionnaire, suivie d'un ramollissement rapide, si bien que l'abcès s'ouvre à la peau, laissant écouler un pus abondant.

Le malade vient encore quelque temps se faire panser dans le service, mais part avant la fermeture complète de sa fistule.

X° OBSERVATION. — Monsieur G..., 19 ans.

Se présente à la consultation le 4 décembre.

Il a été opéré en juin 1923 d'une adénite sus-claviculaire.

Il présente actuellement une petite chaîne ganglionnaire dans l'angle supérieur de l'espace sus-claviculaire droit, et en arrière de la branche montante du maxillaire inférieur droit, un gros ganglion avec périadénite le fixant à la peau rouge et ulcérée à ce niveau.

Il ne s'écoule que peu de pus par cet orifice.

L'état général est très bon.

La cuti-réaction est fortement positive papulo-vésiculeuse.

Il reçoit trois injections de vaccin : 0,50, 0,75, 1 cc. à trois jours d'intervalle.

RÉACTIONS :

Générale : Est à peine marquée après les deux premières injections, assez intense après la troisième où l'on note une température à 39° avec céphalée, courbature, douleurs épigastriques.

Locale : Assez marquée la première fois où elle se caractérise par de la rougeur avec œdème et prise des ganglions inguinaux, est faible ou nulle ensuite.

Focale : Se traduit par de petits élancements après la première injection, est nulle après la seconde mais nette après la troisième où l'on note une diminution marquée du volume de la masse par disparition de la périadénite et même légère diminution du ganglion.

L'écoulement du pus est resté à peu près nul.

XI° OBSERVATION. — Madame C..., 46 ans.

Vient consulter le 7 janvier 1924 pour un ganglion cervical situé sous l'angle de la mâchoire à droite, du volume d'un œuf de poule environ. Le début remonterait à deux mois, ou plus exactement, il semblerait qu'il se soit fait il y a deux mois une poussée évolutive sur un ganglion un peu ancien.

Ce ganglion est dur, un peu de périadénite le fixe au plan profond, la peau est mobile sur lui.

L'état général est bon.

La cuti-réaction est positive, maculo-papuleuse.

Le malade reçoit quatre injections de vaccin : 0,50, 1 cc., 1,50, 2 cc., les trois premières à un intervalle de quatre jours, la quatrième quinze jours après la troisième.

RÉACTIONS :

Générale : Légère à la première piqûre : température 38°.

Est plus intense à la deuxième.

A peu près nulle après les deux dernières.

Locale : Nulle après les première, troisième et quatrième injections, est un peu marquée après la deuxième.

Focale : S'est traduite par une légère augmentation du volume et de la tension après la première injection.

La poussée a continué les jours suivants et une ponction évacuatrice a dû être pratiquée trois jours après.

Elle a été à peu près nulle après les trois dernières injections.

La malade n'a pas été revue depuis.

XII^e OBSERVATION. — Monsieur B..., 23 ans.

Vient consulter le 23 janvier 1924 pour adénites angulo-maxillaires gauches constituant deux masses contiguës du volume d'un œuf de pigeon.

Le début s'est fait en 1910 par l'apparition d'un petit ganglion dur et mobile. En avril 1923 sans cause appréciable, le ganglion a commencé à grossir et depuis, il a atteint progressivement son volume actuel.

L'état général est bon. Cependant, le malade tousserait facilement. L'examen pulmonaire est négatif.

La cuti-réaction est fortement positive vésiculo-papuleuse.

Le malade reçoit trois injections de vaccin : 0,25, 0,50, 2 cc.

RÉACTIONS :

Générale : Est de moyenne intensité après les deux premières injections, température à 38° avec un peu de céphalée et de courbature.

Elle est plus marquée après la troisième, la température atteint 39°, céphalée et courbature sont vives.

Locale : Est surtout nette après la première injection, légère après les deux autres.

Focale : Est restée à peu près nulle.

On peut noter dans l'ensemble une légère diminution de volume. Le malade accuse une tension moindre.

XIII^e OBSERVATION. — Mademoiselle Le T..., 27 ans.

Vue le 2 février 1924. Elle présente depuis plusieurs années des chaînes ganglionnaires cervicales bilatérales. A l'extrémité inférieure du sterno-cleido-mastoïdien droit on trouve un petit ganglion ramolli avec, au voisinage, plusieurs autres ganglions durs.

L'état général est assez bon.

Cependant la malade tousse facilement et crache de temps en temps.

A l'auscultation, on trouve des signes légers de condensation de la zone interscapulovertébrale, surtout à droite.

L'examen des crachats est négatif.

L'examen radioscopique montre une ombre hilaire très marquée avec sclérose péribronchique surtout gauche. Les sommets s'éclairent bien.

La cuti-réaction est fortement positive : phlycténulaire.

Reçoit quatre injections de vaccin : 0,25, 0,50, 0,50, 0,75.

RÉACTIONS :

Générale : Est après la première injection violente, malgré la faible dose, et apparaît avec un décalage de 24 heures.

La température atteint 40°,1, elle s'accompagne de céphalée violente, de douleur épigastrique avec état nauséux, de courbature générale, phénomènes qui persistent trois jours.

De plus, la malade tousse beaucoup et crache. phénomènes qui ne durent que 24 heures.

Après la deuxième injection, les phénomènes sont aussi violents et de même ordre. Température 40°,2. De plus, violente douleur dans le dos entre les épaules, empêchant la malade de respirer : durée 48 heures.

Moins marquée après la troisième injection.

Plus faible encore après la quatrième où la température ne dépasse pas 39° s'accompagnant pendant quelques heures seulement de point de côté et toux.

Locale : Est assez marquée, surtout après la deuxième injection où elle se caractérise par une large zone infiltrée, dure et douloureuse, s'accompagnant de petits ganglions inguinaux.

Focale : Est marquée après la première injection : on note une grosse diminution de volume du ganglion ramolli de l'extrémité inférieure du sterno-cleido-mastoïdien.

Après la seconde injection, la malade accuse seulement quelques tiraillements et élancements locaux.

Elle est nulle après la troisième, mais redevient nette après la quatrième où elle se traduit par la diminution marquée du volume de la petite collection de l'extrémité inférieure du sterno-cleido-mastoïdien et par l'atténuation des petits ganglions en chaînes latéro-cervicales.

La malade est revue le 4 mars 1924. Elle est nettement améliorée. La petite collection de l'extrémité inférieure du sterno-cleido-mastoïdien a complètement disparu, les petits ganglions voisins ont nettement diminué de volume, les chaînes latéro-cervicales sont en partie effacées. L'état général est bon. Les violentes réactions qui ont accompagné les injections n'ont eu aucune suite.

XIV^e OBSERVATION. — Monsieur F..., 31 ans.

Se présente à la consultation le 14 avril 1923.

Aurait présenté il y a trois ans une légère atteinte de tuberculose pulmonaire ? Rien à l'examen actuellement.

Il y a deux ans, apparaît une adénite cervicale qui se ramollit, se fistulise, puis se cicatrise en trois à quatre mois.

Depuis, sont apparues : une ostéo arthrite suppurée du pouce gauche et, il y a deux mois, une collection froide sus-sternales d'origine osseuse qui s'est fistulisée.

L'état général est médiocre.

La cuti-réaction est positive maculo-papuleuse rose.

Du fait des anciennes manifestations pulmonaires et de l'état général médiocre, le vaccin est injecté à faible dose. Le malade reçoit trois injections de 0,25, 0,25, 0,50 à quatre jours d'intervalle.

RÉACTIONS :

Générale : Est forte surtout après les première et troisième injections où la température atteint 38°,2 et s'accompagne en plus de céphalée, rachialgie, courbature générale, de dyspnée, polypnée et toux.

Réaction de courte durée.

Locale : Est marquée et se caractérise par de la rougeur avec empatement, engorgement ganglionnaire. Elle croît avec les injections.

Focale : Est surtout caractérisée par une exagération de l'écoulement du pus par le trajet fistuleux.

L'ostéo-arthrite du pouce ne paraît pas influencée.

Au mois de mai 1923, le malade revient dans le service, porteur d'une tumeur blanche du pied gauche à évolution rapide. Une collection froide s'est formée que l'on doit ponctionner plusieurs fois.

En juillet, le malade passe quelques jours à Laënnec dans le but de se faire envoyer à Berck; à ce moment la fistule du cou est à peu près tarie, l'ostéo-arthrite du pouce n'est pas modifiée. L'évolution de la tumeur blanche du pied continue rapide. L'état général est médiocre.

Le malade est soigné chez lui à partir du mois d'août, de nouvelles ponctions sont pratiquées, mais en septembre, la poche se fistulise. Cette fistulisation s'accompagne d'une aggravation marquée de l'état général. Le malade commence à tousser et à cracher. Il se cachectise de plus en plus et meurt en janvier 1924.

XV° OBSERVATION. — Mademoiselle Ca..., 16 ans.

Vue le 2 novembre. Elle avait présenté au début de l'année un abcès froid thoracique au niveau de la deuxième articulation chondro-sternale droite. Cet abcès avait été alors plusieurs fois ponctionné. La malade était restée plusieurs mois sans revenir à la consultation. Elle revient actuellement avec une fistule qui donne du pus en assez grande abondance.

L'état général est bon.

La cuti-réaction est faiblement positive.

La malade reçoit : 0,50, 1 cc. et 2 cc. à trois jours d'intervalle.

RÉACTIONS :

Générale : Peu marquée ou nulle à la suite des deux premières injections, est assez intense après la troisième,

la température atteint 40° et s'accompagne de courbature, de céphalée, de vomissements.

Locale : Est assez forte après les deux premières injections, faible après la troisième. Elle se traduit par de la rougeur et de l'empatement.

Focale : Est marquée après la deuxième et la troisième injections par une exagération de la suppuration et un élargissement du trajet fistuleux.

La malade est revenue un certain temps aux pansements puis n'a pas été revue.

XVI^e OBSERVATION. — Monsieur Ch..., 20 ans.

Se présente le 6 novembre 1923 à la consultation porteur d'une orchépididymite tuberculeuse gauche ayant débuté il y a un mois environ.

A l'examen on trouve :

Un testicule un peu gros;

Un noyau volumineux de la queue de l'épididyme;

Un léger épanchement de la vaginale;

Le cordon gros et non dissociable, le déférent dur.

Les tuniques scrotales infiltrées en masse avec peau rouge et œdémateuse;

Le toucher rectal permet de sentir un lobe prostatique gauche plus saillant.

L'état général est bon.

La cuti-réaction est positive maculo-papuleuse.

Le malade reçoit deux injections : 0,50, 0,75 à deux jours d'intervalle. N'est plus revenu ensuite.

RÉACTIONS :

Générale : Ne semble pas avoir été très violente (le malade n'a pas pris sa température et accuse seulement une céphalée assez marquée).

Locale : A été marquée : douleurs, rougeur étendue au niveau du point de piqure s'accompagnant d'œdème et de ganglions inguinaux.

Focale : Est immédiatement très marquée et se caractérise par la disparition totale de la rougeur de la peau du

scrotum et de l'œdème des tuniques, par le retour au volume normal des bourses.

On ne note aucune modification des foyers testiculo-épididymaires.

XVII^e OBSERVATION. — Madame Cl..., 37 ans.

Vue le 21 avril 1923. Elle présente une arthrite du genou droit datant de sept mois, caractérisée par une hydarthrose volumineuse avec quelques fongosités. Le choc rotulien est flou.

Au point de vue fonctionnel, on trouve une limitation très marquée de la flexion.

Il n'y a pas de lésion osseuse, mais lésion méniscale probable.

L'état général est assez bon.

La cuti-réaction est positive maculo-papuleuse rose.

La malade reçoit : 0,25, 1 cc., 1,50, à quatre jours d'intervalle.

RÉACTIONS :

Générale : Est assez marquée après les deux dernières injections : céphalée, anorexie, courbature, température 40°.

Locale : Est légère, sauf après la première injection.

Focale : Est nette, se traduit d'abord par de la gêne articulaire avec véritables douleurs dans la nuit qui a suivi la première injection, puis, à la suite de la troisième, par un léger ramollissement et une notable diminution du volume de l'article, en même temps que la flexion reprenait de l'amplitude.

La malade a été revue en juin, considérablement améliorée. L'articulation avait beaucoup diminué de volume et la malade avait récupéré la presque totalité de ses mouvements.

Elle est revenue en août. Elle avait recommencé à travailler depuis un mois et demie et supportait bien la fatigue au commencement, mais depuis quelque temps, elle recommence à marcher difficilement, les mouvements sont de nouveau limités. L'articulation augmente de volume. Doit entrer à l'hôpital.

XVIII^e OBSERVATION. — Monsieur G..., 21 ans.

Vu le 1 avril 1923. Admis à la salle Velpeau (St-Antoine).

Ce malade présente une hydarthrose bacillaire chronique du genou droit dont le début remonte à la fin de 1920. Vérification par inoculation au cobaye.

Il avait déjà été vu en mars 1921. Il présentait alors une hydarthrose volumineuse mais modérément tendue. Le genou était globuleux, l'atrophie musculaire était intense. La flexion et l'extension passives étaient peu modifiées, mais gêne fonctionnelle.

Il est traité à cette date par le sérum anti-tuberculeux.

Le 1^{er} mars il reçoit après évacuation, 20 cc. de sérum dans l'articulation et 40 cc. dans les muscles périarticulaires.

Dans les jours qui suivent, on note d'abord une exagération de l'épanchement, suivie de régression.

Le 8 mars, il y a une notable amélioration fonctionnelle avec diminution du volume de l'articulation.

Il reçoit alors 15 cc. dans l'articulation et 45 cc. de sérum dans les muscles périarticulaires.

Le 12 mars, il présente une réaction sérique intense, le genou est en 1/2 flexion, très tendu. On retire par ponction 145 cc d'un liquide plus épais que celui que les ponctions précédentes avaient ramené.

Il a été revu par la suite, le 26 avril, le 22 juin, le 10 janvier 1922. L'amélioration a été manifeste et continue, à cette dernière date, le genou est notablement moins volumineux, l'atrophie a en grande partie disparu, le paquet ganglionnaire de la fosse iliaque a considérablement régressé.

Le malade — garçon charcutier — pratiquement guéri reprend sa profession puis part à l'armée.

Le 16 avril 1923, il revient dans le service, il n'a pu supporter les fatigues du métier militaire, à la gêne fonctionnelle a fait suite une augmentation du volume de l'articulation, si bien qu'à cette date, le genou a repris le volume de mars 1921. L'atrophie musculaire est considérable, les ganglions sont envahis.

L'état général est médiocre.

La cuti-réaction est faiblement positive maculeuse rose.

Le malade reçoit alors : 0,25, 0,50, 1 cc., 2 cc. de vaccin à quatre jours d'intervalle.

RÉACTIONS :

Générale : Est assez forte après les deuxième et troisième injections, la température atteint 38°,9 — 40° s'accompagnant de céphalée, d'anorexie, de courbature, de tremblement.

Elle est nulle après la quatrième injection.

Locale : Est marquée après la deuxième injection, se traduisant par de la rougeur, de l'empatement accompagné de ganglions inguinaux.

Focale : A évolué en deux phases. D'abord on a observé du ramollissement puis une certaine diminution de volume de l'article. Bientôt l'article a repris volume et tension précédents et l'on a dû ponctionner.

Nous citerons enfin, en l'isolant des autres dont elle se sépare par la conduite un peu spéciale du traitement, une dernière observation (19).

XIX^e OBSERVATION. — Dord... Edouard, 24 ans 1/2.

Ce malade se présente le 28 août porteur d'un abcès froid cervical gauche dû au ramollissement d'une adénite; fistulisé depuis un certain temps après drainage filiforme.

A droite, il existe un ganglion assez volumineux, dur et légèrement mobile.

Ce malade reçoit cinq injections : 1 cc. et quatre fois 2 cc. de protéines staphylococciques préparées par MM. Vallée et Louis Bazy et décrite sous le nom d'endococcine.

(De plus, l'orifice fistuleux est traité par des injections de mésothorium, en couronne).

Il se produit à la suite de ces injections, à droite, un ramollissement rapide du ganglion que l'on draine avec crins; à gauche, un assèchement du trajet fistuleux avec persistance du noyau induré sous-jacent.

La suppuration du ganglion de droite continuant en même temps que persistait à la base une zone indurée, deux injections de vaccin antituberculeux : 0,25 et 1 cc. sont pratiquées à cinq jours d'intervalle.

RÉACTIONS :

Générale : Est assez marquée après la deuxième injection, la température atteint 39°,1 et s'accompagne de céphalée.

Locale : Se traduit par une rougeur diffuse atteignant une paume de main.

Focale : A été nette. A la suite de la première injection, on a noté une exagération notable de l'écoulement du pus par le trajet, puis, ensuite, une diminution.

Le malade revient encore quelques jours aux pansements, puis quitte le service, son trajet ne donnant plus que quelques gouttes de pus.

En résumé, 19 malades ont été traités entre avril 1923 et février 1924, ce qui donne, pour un certain nombre d'entre eux que nous avons pu suivre régulièrement, le recul déjà suffisant pour juger non seulement des résultats immédiats, mais encore des résultats à distance.

Les cas dont nous rapportons les observations se décomposent ainsi :

Adénites	14 cas
Ostéites	2 cas
Hydarthroses du genou.....	2 cas
Orchi-épididymite	1 cas

Tous ces malades ne présentaient que des manifestations locales externes. Nous nous sommes toujours attaché, comme nous l'avons dit précédemment, à éliminer systématiquement les fébriles, ceux dont l'état général était mauvais, ceux chez lesquels on pouvait suspecter une lésion profonde, en particulier les pulmonaires avérés et même douteux.

Une seule malade (observation 13), qui nous paraissait suspecte après examen et vérification aux rayons, a été cependant traitée, mais n'a reçu à chaque injection qu'une dose réduite sous un contrôle rigoureux.

Chaque fois que cela a été possible, le diagnostic clinique a été vérifié par les examens de laboratoire : recherche du bacille dans le pus, inoculation au cobaye, radiographie des lésions osseuses. . .

Chez tous ces malades, enfin, la cuti-réaction a été pratiquée; son intensité a été notée suivant le tableau de valeurs indiqué par M. Jousset (Cuti-réaction à la tuberculine)¹.

Les injections ont été faites à doses croissantes, réglées suivant l'état général et la résistance du malade. La dose initiale a été de 0 cc. 25 à 0 cc. 50, les quantités étant progressivement augmentées au cours des injections suivantes et d'après la réaction générale.

A partir de cette dose initiale de 0, cc. 25 les injections furent dans l'ensemble de 0,75 — 1 cc. — 1,50 — et 2 cc. dose terminale.

Nous n'avons jamais en effet dépassé le chiffre de quatre injections par série, l'action, quand elle existait, s'indiquant dès la première injection et s'affirmant dès la deuxième ou au plus la troisième.

Ces injections furent pratiquées à trois ou quatre jours d'intervalle.

Nous avons employé un extrait lipoprotéique du bacille de Koch, préparé par M. A. Jousset.

(1) Cuti réaction à la tuberculine. A. JOUSSET, *Journal Médical Français*, Septembre 1922.

ETUDE DES REACTIONS

A la suite de chaque injection nous avons suivi la réaction de nos malades dans ses trois modalités: locale, générale, focale. Ce sont les formes de réactions observées que nous allons étudier dans un chapitre d'ensemble.

RÉACTION LOCALE

La réaction locale a été des plus variables. Elle s'est traduite au minimum par une petite rougeur de 2 à 3 centimètres de diamètre au niveau du point de piqure, à la face externe de la cuisse, et disparaissant au bout de 24 à 36 heures. Au maximum, on pouvait observer une zone rouge violacé, large comme la paume de la main, occupant le centre d'un vaste placard d'empâtement œdémateux et s'accompagnant d'une réaction ganglionnaire marquée. La régression de ces manifestations commençait généralement au bout de 48 heures, mais quelquefois n'était complète qu'après une dizaine de jours.

Jamais nous n'avons observé de tendance à l'abcédation, à la nécrose.

Cette réaction nous a toujours paru indépendante de l'intensité de la cutiréaction; elle a été souvent faible après une cuti forte ou inversement, indépendante en partie de la dose injectée et de la répétition des injections. Certains malades ont en effet une réaction forte après la première injection (observation 12), légère après les autres. D'autres qui ont reçu quatre injections ont

surtout réagi après la deuxième et la quatrième (observation 5).

Enfin, nous avons pu observer des réactions d'intensité croissante jusqu'à la troisième injection (observation 3), avec réaction faible après la quatrième.

Nous n'avons en tout cas jamais observé de phénomènes de sensibilisation se traduisant par une réaction locale de plus en plus intense à mesure que de nouvelles injections étaient pratiquées, et pouvant atteindre à l'abcédation ou à l'escharrification, phénomène signalé à la suite de l'emploi du collo-vaccin de M. Grimberg (1), et observé depuis longtemps expérimentalement chez le lapin par injections répétées de bacilles tués (M. A. Borrel, Société de pathologie exotique, 8 juillet 1908).

Nous n'avons du reste jamais pratiqué plus de quatre injections de suite, ce qui nous laisse loin des vingt et même cinquante injections employées dans les cas auxquels nous faisons allusion.

La réaction locale ne s'est jamais, enfin, montrée parallèle aux réactions focale ou générale.

RÉACTION GÉNÉRALE

La réaction générale n'a pour ainsi dire jamais manqué, sauf chez Mlle B... (Observation 7), qui, dans une première série d'injections, a reçu une dilution déjà ancienne et chez laquelle la température le soir de l'injection n'a pas dépassé 37°6.

Nous avons toujours observé après une injection, même

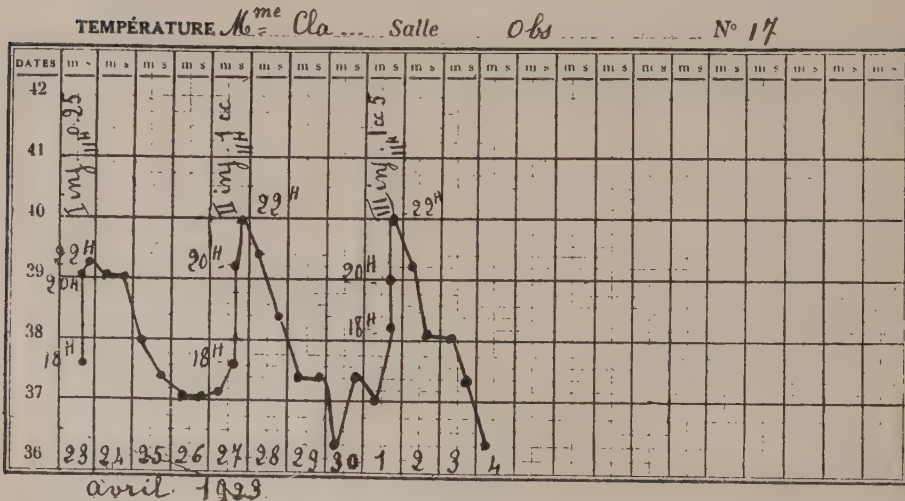
(1) Fistule tuberculeuse d'origine costale guérie après 50 injections de collo vaccin de GRIMBERG. — M. SAVARIAUD, Bulletin de la Société de Chirurgie du 6 Novembre 1923.

— A propos du traitement de la tuberculose par le collo vaccin de GRIMBERG. M. HALLOPEAU, Bulletin de la Société de Chirurgie du 13 Novembre 1923.

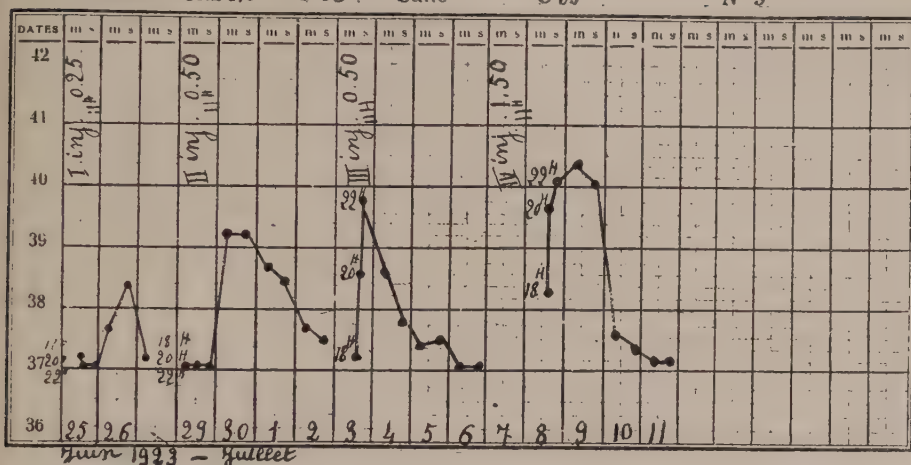
minime, 0,25, une réaction déjà caractérisée avec température à 38°5-39°, céphalée, courbature plus ou moins intense.

Elle s'est montré souvent brutale, température dépassant 40°, s'accompagnant de céphalalgie, de courbature intense, d'anorexie absolue avec état nauséeux et vomissements et quelquefois même de dyspnée et de toux.

Ces phénomènes surviennent habituellement le soir de l'injection. La température que nous faisons prendre de deux heures en deux heures atteint son maximum vers 22 heures, en général huit à dix heures après l'injection. Dans quelques cas (Observation 5, deuxième série d'injections), (Observation 13), il y a un décalage de 24 heures et la réaction ne se fait que le lendemain de la piqûre.



TEMPÉRATURE *N^{me} Ent. Salle Obs N° 5*



Types d'ascensions thermiques observées à la suite d'injections
pratiquées à onze heures du matin.
Dans la seconde, décalage de la réaction.

Quelle que soit l'intensité de cette réaction générale, elle est ordinairement de courte durée et ne dépasse pas habituellement vingt-quatre heures, plus rarement quarante-huit heures, exceptionnellement trois jours — et encore, dans ces cas prolongés, la température est-elle revenue à la normale, ne laissant derrière elle qu'un certain degré de courbature et de malaise général.

Il n'y a aucun rapport entre l'intensité de la cuti-réaction et les phénomènes généraux observés.

Le plus souvent, la réaction générale croît avec les doses injectées et cependant il n'y a pas parallélisme absolu. Il est assez fréquent d'observer des phénomènes généraux qui après avoir été de plus en plus marqués à la suite des trois premières injections sont minimes ou nuls après la quatrième injection (Observation 8), ou après avoir été faibles à la suite de la première injection

deviennent intenses après la seconde pour redevenir faibles après les troisième et quatrième (Observation 3).

Quelquefois (Observation 13) la réaction est intense d'emblée et cela malgré la faible dose injectée; dans cette observation, il y a eu d'ailleurs en quelque sorte inversion des phénomènes normaux, et la réaction générale a été de moins en moins violente, alors que les doses injectées augmentaient.

RÉACTION FOCALÉ

L'étude de la réaction focale est de beaucoup la plus importante, tout au moins en ce qui concerne les tuberculoses externes dont nous nous occupons. — C'est elle seule, en effet, qui peut nous fixer sur l'action de la substance injectée et sur les modalités de cette action.

Comme elle se manifeste de façon variable suivant le caractère des lésions, leur nature et leur âge, nous l'envisageons pour plus de clarté dans chaque variété de cas traités : adénites, ostéites, hydarthroses et orchio-épididymite.

a) *Adénites*. — Nous avons surtout traité des adénites cervicales et c'est là que nous avons pu observer avec le plus de netteté, les phénomènes focaux; il s'agissait en effet de foyers superficiels sous-cutanés, nettement délimités, et les réactions pouvaient être immédiatement contrôlées par la palpation et la vue.

D'après les phénomènes observés et les résultats obtenus, il nous faut établir des catégories différentes et considérer :

d'une part, les adénites en voie de ramollissement, les unes avec peau intacte, les autres déjà fistulisées;

d'autre part, les adénites dures : anciennes ou récentes.

1° *Adénites en voie de ramollissement*. (Observations

1, 2, 8, 9). — Si l'on met à part l'observation 9, dans laquelle le début remonte à dix mois, il s'agit d'adénopathies récentes, datant de deux à trois mois.

La réaction qui a suivi les injections s'est traduite dans ces cas par une poussée fluxionnaire nette, caractérisée par une augmentation de la masse ganglionnaire, la rougeur des téguments susjacents, alors que le malade éprouvait des picotements, des élancements, une sensation de tension locale.

La fluctuation devenait bientôt évidente ou s'exagérait, et si la ponction, le drainage ou l'incision n'étaient pas pratiqués en temps voulu, l'abcès s'ouvrait à la peau.

Cette évolution avait lieu parfois en deux ou trois jours et même moins.

Une place à part doit être réservée à la malade de l'observation 13. Elle s'est présentée à la consultation avec une petite poche nettement fluctuante située avec quelques petits ganglions durs au niveau de l'extrémité inférieure du bord antérieur du sterno-cleido mastoïdien. Ces ganglions existaient depuis plusieurs années. A la suite des injections, la petite poche diminua de volume, puis disparut sans évacuation à l'extérieur.

2° *Adénites déjà fistulisées.* (Observations 4, 6, 7, 10). — Dans ces cas, dont le début remonte à plusieurs années, sauf dans l'observation 10 où il ne date que de quelques mois, la réaction a été beaucoup moins nette que dans les cas précédents. La fonte et, partiellement, l'évacuation, avaient eu lieu, en effet, avant les injections. Le résultat le plus net a été la diminution plus ou moins marquée de l'inflammation et de l'empâtement périphériques.

3° *Adénites dures ne présentant aucune tendance au ramollissement.* (Observations 3, 12, 5, 11). — Là encore, deux cas doivent être envisagés : Dans un premier, il s'agit d'adénites anciennes remontant à plusieurs an-

nées (12 ans l'une, 14 ans l'autre), ayant évolué par poussées et régressions successives. Dans ces cas, le traitement a été à peu près sans action : l'empâtement périphérique a disparu en partie, la périadénite s'est estompée, libérant le ganglion, mais celui-ci n'a pas été modifié.

Dans le second cas, au contraire, il s'agit de réactions ganglionnaires remontant à deux mois seulement. Chez la malade de l'observation 5, non seulement la périadénite a disparu, mais encore il s'est produit un certain degré de ramollissement des ganglions eux-mêmes, suivi rapidement d'une diminution de volume considérable de ces mêmes ganglions, si bien qu'il ne persistait plus dans la profondeur que deux tout petits noyaux durs et mobiles et que l'on pouvait considérer la malade comme cliniquement guérie. En fait, cet état s'est maintenu pendant six mois, au bout desquels elle nous est revenue avec une récurrence qu'une nouvelle série d'injections n'a pu modifier.

Peut-être cette différence d'action observée à la suite de ces deux séries d'injections à six mois d'intervalle est-elle due à ce fait que la deuxième fois nous avons eu affaire à une adénite récidivée devenue ancienne et se rattachant ainsi à la précédente série, dans laquelle nous avons vu le peu d'action de la vaccinothérapie.

Dans l'observation 11, où il s'agit également d'un ganglion récent remontant à deux mois, les injections ont déterminé une poussée fluxionnaire marquée, suivie de fonte et nécessitant la ponction.

b) *Ostéites*. — Dans les ostéites (Observations 14 et 15) que nous avons traitées, la réaction a été moins évidente tout en restant cependant nettement appréciable; elle s'est traduite par l'exagération de l'écoulement du pus, par la fistule. Chez un de ces malades (observation 14), cette élimination activée a été suivie de guéri-

son locale, avec fermeture de la fistule. La malade de l'observation 15 partant pour Berck, a quitté le service trop tôt pour que l'on puisse suivre jusqu'au bout l'évolution de son foyer chondro-sternal.

c) *Hydrarthroses*. — Dans les hydrarthroses (Observations 17 et 18) une poussée fluxionnaire a pu être observée, caractérisée par un certain ramollissement au niveau des culs de sac articulaires, puis par la diminution secondaire du volume de l'article. Dans un cas (Observation 18), où il s'agissait d'une hydrarthrose vieille de deux ans et demi, ces phénomènes heureux ont tourné court et l'article reprenait bientôt son volume et sa tension primitive, obligeant à la ponction.

Dans l'autre cas (Observation 17), la réaction articulaire avait été beaucoup plus nette, s'accompagnant de douleur et d'élancements, et avait été beaucoup plus loin. Le genou avait repris son volume normal et les mouvements avaient récupéré leur amplitude à un tel point que la malade avait pu reprendre ses occupations. Cette amélioration ne s'est malheureusement pas montrée durable et quatre mois plus tard notre malade revenait avec une articulation de nouveau gonflée et une limitation extrême des mouvements.

d) *Orchi-épididymite*. — Nous avons enfin traité un malade atteint d'orchi-épididymite (Observation 16), et là, l'action focale du traitement a été d'une rapidité remarquable. Il y eut, en effet, disparition dans les quarante-huit heures qui suivirent la première injection, de l'inflammation et de l'œdème des bourses qui étaient extrêmement marqués. Mais, tandis que le scrotum reprenait ainsi une coloration et un volume normaux, les foyers épидидymo-testiculaires ne paraissaient pas touchés.

En somme, l'action focale s'est montrée surtout nette dans les lésions jeunes, se traduisant par une exagéra-

tion des phénomènes expulsifs dans les foyers ayant tendance à la calcification, par un arrêt et une régression des phénomènes inflammatoires dans les autres. Par contre, elle a été nulle ou peu nette dans les foyers anciens ou récidivés.

Cette réaction s'est montrée habituellement précoce, souvent dès la première injection, toujours après les deuxième et troisième, la quatrième ne faisant que prolonger parfois l'effet obtenu, ou souvent n'y ajoutant rien. Il ne nous a jamais paru utile, en cette occurrence, de dépasser le nombre de quatre injections au cours d'une même série.

Enfin, la réaction focale nous a toujours paru indépendante de l'intensité de la cuti-réaction et des réactions locales en général.

QUE SONT DEVENUS PAR LA SUITE

LES MALADES TRAITÉS ?

Malgré toutes les difficultés que cela présente, surtout dans un service de consultations, nous nous sommes attaché à rester en contact le plus longtemps possible avec les malades que nous avons injectés. Malheureusement, ce contact a été d'assez courte durée pour quelques-uns d'entre-eux qui ont été appelés ailleurs par leurs occupations, ou qui ont quitté la ville pour la campagne sur notre conseil.

Un certain nombre cependant a pu être suivi jusqu'en février 1924, ce qui donne déjà, pour les premiers traités, un recul de près d'un an.

Nous avons ainsi assisté à quatre récidives : Observations 1, 5, 7, 17. Les trois premières ont trait à des ganglionnaires, la quatrième a une hydarthrose du genou.

La malade de l'observation 1 a gardé longtemps un

premier foyer qu'une première série d'injections avait ramolli et vidé, mais au niveau duquel de nouveaux ganglions se sont pris à leur tour, tandis qu'un autre apparaissait un peu plus tard en arrière du foyer précédent. Une nouvelle série de trois injections est faite, à la suite de laquelle une notable diminution des deux masses ganglionnaires se montre, mais qui n'empêche pas l'apparition deux mois plus tard de nouveaux ganglions du côté gauche.

Chez la malade de l'observation 5, l'évolution a été sensiblement différente : à la suite d'une série de quatre injections, on avait noté une disparition à peu près complète d'une volumineuse masse ganglionnaire sous-maxillaire; il ne persistait plus dans la profondeur que deux petits noyaux durs et mobiles. La malade nous quitte alors et fait un séjour en Bretagne, au bord de la mer. Six mois plus tard, elle nous revient : les deux noyaux avaient brusquement augmenté de volume et formaient avec la périadénite les engainant une masse analogue à celle observée la première fois. Une seconde série d'injections était à peu près sans action sur le ganglion, mais faisait disparaître la périadénite.

Dans l'observation 7, on note l'apparition de nouveaux ganglions angulo-maxillaires gauches et sous-mastoïdiens, chez une malade qui avait été traitée, cinq mois auparavant, pour une masse ganglionnaire située plus bas du même côté du cou. Une seconde série d'injections est pratiquée, qui entraîne la disparition des ganglions sous-mastoïdiens et la diminution de la masse angulo-maxillaire.

Dans l'observation 17, il s'agit d'une malade atteinte d'hydarthrose du genou, qu'une première série d'injections améliore considérablement, à tel point qu'elle peut reprendre son travail que la douleur et la limitation des mouvements de son articulation l'avaient

obligée à cesser. Trois mois plus tard, elle revenait avec une articulation dans le même état que lors de sa première visite.

Il nous faut enfin envisager le cas du malade de l'observation 14, qui est venu dans le service porteur d'une fistule cervicale menant à un foyer sternal, et d'une ostéoarthrite du genou. Ce malade, ancien pulmonaire, reçoit seulement, de ce fait, trois injections à dose réduite de vaccin. Trois semaines plus tard, il revient dans le service avec une tumeur blanche du pied gauche à évolution rapide; un abcès est déjà collecté que l'on doit ponctionner.. Il s'agissait vraisemblablement d'un foyer latent, et pour cela méconnu, éveillé par la vaccinothérapie.

CONSIDERATIONS GENERALES

1. — *Nous avons en cours de route, dans la plupart de nos observations, et suivant en cela une tendance très générale, employé les termes de vaccin et de vaccination. Répondaient-ils exactement à l'essai thérapeutique tenté ?*

Si nous nous en rapportons à la définition généralement admise de ces mots, nous voyons que la vaccination « est une opération qui consiste à inoculer un vaccin dans le but de prémunir l'organisme contre une maladie déterminée », le vaccin étant « une substance qui, inoculée à un individu, confère l'immunité contre une maladie parasitaire, de même que le vaccin confère l'immunité contre la variole ».

Dans les cas qui nous occupent, il ne s'agissait pas de sujets neufs, mais d'organismes chroniquement infectés; il ne pouvait donc être question de prémunir.

Leur avons-nous conféré une immunité ou tout au moins exalté une immunité préexistante ? Pour répondre à cette question, il est d'abord nécessaire de rappeler qu'en matière de tuberculose, on ne peut parler d'immunité vraie, telle qu'on la conçoit pour la plupart des maladies infectieuses. Il s'agit d'un état spécial, qui semble n'appartenir qu'à la tuberculose et à un petit nombre d'autres affections, état auquel von Pirquet a donné le nom d'« allergie » et qui se caractérise par une résistance unie à une hypersensibilité toute spéciale du sujet infecté, restant infecté.

La résistance se traduit par ce que MM. R. Debré et

Bonnet ont proposé d'appeler « immunité de surinfection », l'opposant à « l'immunité de réinfection », qui est celle qui se « rencontre après la guérison d'une maladie infectieuse passagère ».

La manifestation la plus évidente de l'immunité de réinfection est le phénomène de Koch.

L'hypersensibilité se met expérimentalement facilement en évidence : « alors que chez le cobaye sain les injections (de doses élevées de bacilles tuberculeux) déterminent une réaction lente et progressive, chez le cobaye tuberculeux, au contraire, elles donnent lieu à une réaction violente, rapide et explosive qui peut même déterminer la mort si la surinfection est faite par certaines voies. Comme il semble démontré que ces accidents sont dus à un empoisonnement par les bacilles détruits brusquement en grand nombre, cette sensibilité extrême signifie : sensibilité aux poisons issus et émanés des bacilles; il n'est donc pas surprenant qu'elle coïncide avec l'apparition des propriétés spéciales de l'organisme vis-à-vis de la tuberculine ». (MM. R. Debré et Bonnet). (1)

Cette immunité de surinfection, nos malades la possédaient déjà, et certains d'entre eux, les vieux ganglionnaires, au plus haut point (loi de Marfan, 1886). Il ne semble pas que par les injections d'extrait bacillaire, nous ayons élevé leur pouvoir de défense même contre l'extension de leur infection ancienne, ainsi que le montrent les récidives que nous avons observées.

On sait d'ailleurs depuis longtemps, et nous l'avons indiqué dans la première partie de ce travail, que l'on ne vaccine, au sens propre du mot, ni avec les extraits bacillaires, ni avec les bacilles tués; que les seuls résul-

(1) Surinfection tuberculeuse expérimentale. *Journal Médical Français* (n° 9) Septembre 1922.

tats intéressants obtenus l'ont été avec des bacilles vivants, qui réalisent la prime infection expérimentale de l'animal, et encore l'immunité conférée est-elle de courte durée, ne faisant que retarder la mort du sujet. Il faut bien le dire actuellement : il n'y a pas de vaccination expérimentalement démontrée de la tuberculose; une restriction doit cependant être faite en faveur des résultats obtenus chez les bovidés par M. Vallée, à l'aide de son vaccin à « excipient irrésorbable » dont nous avons parlé précédemment.

Une ébauche de vaccination est pourtant réalisée dans la nature par l'infection que reçoivent dans leur enfance les individus des peuples tuberculisés quand cette infection ni trop massive, ni trop répétée, ne tue pas d'emblée. C'est l'immunité ainsi acquise qui permet à ces individus de vivre en contact journalier avec le bacille, alors que ceux provenant des pays vierges de tuberculose présentent une telle sensibilité à l'infection quand ils la rencontrent pour la première fois. Un des derniers exemples, le plus démonstratif à ce sujet, est fourni par l'arrivée des troupes noires en Europe pendant la guerre. (Tuberculose des troupes noires, M. A. Borrel, *Annales de l'Institut Pasteur*, n° 3, mars 1920).

On ne peut donc parler ici de vaccination et il semble préférable à tout point de vue d'abandonner ce terme, qui risque d'évoquer dans l'esprit l'idée de barrière infranchissable à la maladie.

C'est dans cette pensée que notre maître, M. Louis Bazy, disait, dans une communication à la Société de Chirurgie, le 18 avril 1923 « Sur le traitement des tuberculoses chirurgicales par le vaccin antituberculeux » : « Je pense tout d'abord qu'il est utile de s'entendre sur la signification des mots vaccin antituberculeux, vaccination antituberculeuse. Les deux termes, qui sont couramment employés, me paraissent particulièrement

mal choisis lorsqu'il s'agit, comme c'est le cas dans les affections chirurgicales, de porter remède à une manifestation de la tuberculose constituée. Les mots vaccin et vaccination impliquent, et à juste titre, pour tout le monde, l'idée d'immunité. Appliqués au traitement de la tuberculose, ils laisseraient donc supposer qu'en utilisant les différents produits actuellement proposés sous le nom de vaccin antituberculeux, on ne se contente pas seulement de guérir un accident local de la tuberculose, mais que, ce faisant, on confère à l'organisme une résistance plus grande que celle qu'il possédait; qu'on le vaccine, en un mot, contre d'autres accidents ultérieurs. Or, cet espoir n'est pas encore réalisé. » (1)

II. — *Quel a été le mode d'action de l'extrait bacillaire que nous avons injecté et à quoi peut-on attribuer les effets observés ?*

Pour répondre à ces questions, il suffit de comparer les réactions que nous avons notées chez nos malades au triple point de vue : local, général, focal, et les réactions depuis longtemps connues qui accompagnent la sous cuti-réaction à la tuberculine et sur lesquelles on se base pour établir le diagnostic d'imprégnation tuberculeuse.

La réaction locale n'a jamais manqué chez les sujets que nous avons traités, allant de la simple auréole rouge, de trois à quatre centimètres de diamètre, au large placard inflammatoire infiltré, œdémateux, douloureux, s'accompagnant de réaction ganglionnaire.

A la suite de la sous cuti-réaction, il existe une manifestation de même ordre qui, d'après M. Calmette, « ré-

(1) Bulletin de la Société de Chirurgie du 24 Avril 1923.

sulte de la pénétration d'une petite quantité de tuberculine dans le derme ».

Nous retrouvons les mêmes analogies en ce qui concerne la réaction générale. « Le thermomètre s'élève progressivement jusqu'aux environs de 39°5, parfois 40° vers la douzième heure, puis redescend, pour revenir à la normale, vers la vingtième heure (Calmette) ». Nos courbes de température figurées plus haut et qui, à peu de chose près, répondent à ce que nous avons observé dans tous les cas, sont exactement superposables. Il en est de même des phénomènes généraux respiratoires et autres qui accompagnent la poussée thermique.

Enfin, les réactions de foyer sont également celles que nous avons observées et qui n'ont, pour ainsi dire, jamais fait défaut, sauf dans les lésions très anciennes fibreuses.

Ce sont ces réactions de foyer, inconvénients de la sous cuti-réaction, que nous avons cherché à mettre à profit dans les tuberculoses externes que nous avons traitées.

Les réactions que nous avons observées sont donc celles de la sous-cutiréaction, ce sont celles que l'on observe également dans la tuberculinothérapie et que M. Kuss a si minutieusement décrites dans son article du traité de « Thérapeutique respiratoire et de la tuberculose » (Bibliothèque de thérapeutique), article auquel nous avons déjà fait allusion dans la conclusion de notre chapitre consacré aux tuberculines.

Nous n'avons donc fait en somme que pratiquer une tuberculinothérapie — on peut considérer, en effet, comme tuberculine tout extrait bacillaire renfermant en totalité ou en partie les toxines du bacille — ou, si l'on veut réserver ce terme aux essais thérapeutiques faits avec la tuberculine ancienne de Koch et ses dérivés

immédiats, nous avons fait, suivant l'expression de M. Jousset, une « toxinothérapie ».

D'ailleurs, il y a plus dans notre essai que l'emploi d'un extrait bacillaire différent, il y a une tendance un peu spéciale.

Nous n'avons pas cherché, en effet, à accoutumer l'organisme aux poisons bacillaires, comme le voulait Sahli (1), à élever le chiffre des anticorps, ordinairement faible ou même nul dans les tuberculoses externes et sans grand intérêt au point de vue de la défense de l'individu; aussi n'avons-nous pas multiplié le chiffre des injections.

« On ne saurait considérer les anticorps comme les éléments essentiels de la défense contre l'infection tuberculeuse; ils paraissent être plutôt les témoins des réactions cellulaires contre les produits toxiques excrétés par les bacilles dans les tissus parasités, ou contre la tuberculine introduite artificiellement dans l'organisme sain ou malade. Mais ils ne neutralisent pas celle-ci. Il n'existe aucun parallélisme entre leur présence dans le sérum d'un sujet et son aptitude à réagir à la tuberculine, et, s'il est démontré que leur disparition chez les sujets gravement atteints est d'un pronostic très fâcheux, il paraît bien établi que leur abondance plus ou moins grande ne révèle en aucune manière un état d'immunité ou de résistance à l'infection. » (Calmette).

C'est de l'accélération évolutive focale, provoquée par

(1) D'après SAHLI « Le seul but de la tuberculinothérapie est et doit être la mithridatisation, c'est-à-dire l'accoutumance progressive à la tuberculine ».

Il est juste de remarquer que Koch avait une conception différente et que loin de chercher l'accoutumance à la tuberculine il la considérait comme nuisible. Il croyait par contre à la nécessité des réactions locales légères.

Tout ceci visant surtout la tuberculose pulmonaire.

la toxinothérapie, que nous avons cherché à tirer parti. Les processus de guérison présentent toujours les mêmes formes et suivent toujours les mêmes étapes, variables suivant le type anatomique observé. Il paraissait intéressant, dans une affection comme la tuberculose, où les étapes sont longues, de chercher à les raccourcir, dans les cas tout au moins où la situation toute superficielle des foyers permettait une surveillance précise.

L'orientation focale obtenue par toxinothérapie est différente suivant la forme anatomique des foyers.

Dans les *lésions inflammatoires pures*, nous avons assisté à une résorption rapide, précédée le plus souvent d'une poussée congestive.

Dans les *formes nodulaires*, surtout lorsque la tendance évolutive s'oriente vers la sclérose, les résultats sont moins évidents; par contre, ils sont nets quand l'orientation se fait vers la caséification.

Quand la lésion est déjà en *voie de caséification*, l'action est ordinairement des plus nettes. La fonte très rapide s'accompagne de phénomènes expulsifs très actifs si la lésion est livrée à elle-même. Il est préférable de ponctionner aussitôt ou de faire un drainage filiforme, ou même quand la poche paraît bien limitée, sans prolongement ou clapier, d'inciser d'un bord à l'autre comme s'il s'agissait d'un abcès chaud. Si la fonte et l'expulsion ont été totales, la guérison est des plus rapides.

Les *formes fibreuses* ne sont par contre pas influencées. Quand le processus inflammatoire n'est pas complètement éteint, on peut déclencher par la toxinothérapie une petite poussée fluxionnaire, suivie parfois de régression légère, mais cela à peine marqué. Cet échec pouvait être prévu : « Il est vain d'essayer de faire dis-

paraître des ganglions que l'examen clinique révèle durs, mobiles, cicatriciels en un mot, et qui, après extirpation, se montrent effectivement constitués par du tissu scléreux. » (M. L. Bazy). (1)

On n'est que rarement, il faut l'avouer, en présence de cas aussi schématiques. Le plus souvent, on trouve chez le même individu des éléments à des stades très différents, lésions récentes au voisinage de lésions anciennes, parties caséifiées retenues dans des mailles fibreuses, le tout plus ou moins englobé dans une réaction inflammatoire quelquefois intense.

Enfin, quand on a à faire à des foyers ouverts, l'association des germes banaux joue un rôle qui n'est certainement pas à négliger.

C'est probablement cet état de choses qui explique en partie les résultats incomplets que nous avons observés dans quelques cas; disparition de certains éléments, alors que d'autres persistent, fonte ou régression partielle au niveau de certains foyers n'aboutissant pas complètement.

En résumé, l'action est surtout nette dans les lésions inflammatoires, où l'on a parfois une résorption d'une surprenante rapidité et en particulier dans les lésions à tendance caséuse, où l'on observe des phénomènes expulsifs intenses. Il semble que dans ces cas, il y ait exaltation, sous l'influence du poison microbien, de l'intolérance de l'organisme vis-à-vis des foyers qu'il porte. Ce qui fait dire à notre maître, M. Louis Bazy : « L'étude de la bactériothérapie antituberculeuse donne à penser que l'introduction chez des sujets tuberculeux de poisons bacillaires détermine un véritable phénomène de

(1) « Etat actuel de la vaccinothérapie des tuberculoses chirurgicales. *Lg Médecine*, Octobre 1923, n° 1.

Koch au niveau des foyers déjà constitués, qui deviennent, eux aussi, le siège d'une élimination qui s'effectue, suivant les cas, soit par les voies normales d'excrétion, soit par suppuration et nécrose des tissus. » (1).

III. — *Les réactions que nous venons d'étudier sont-elles réellement spécifiques et ne peuvent-elles être produites que par les seuls extraits de bacilles tuberculeux?*

Nous avons à plusieurs reprises, sur les conseils de notre maître, M. Louis Bazy, injecté à des tuberculeux ganglionnaires l'extrait staphylococcique, ou « endococcine », qu'il prépare avec M. Vallée. Dans beaucoup de cas, nous avons obtenu une réaction focale légère, souvent à peine ébauchée : rougeur locale, tension, puis léger ramollissement; dans quelques cas, nous avons vu un ramollissement assez rapide succéder à ces injections obligeant au drainage ou à la ponction (observation 19). Mais, le plus souvent, l'effet était incomplet et chez notre malade de l'observation 19, par exemple, nous avons dû compléter l'action ébauchée par la toxinothérapie spécifique.

Il semble donc que si un extrait microbien non spécifique peut déterminer parfois une poussée focale souvent nette, — due peut-être simplement à l'intolérance générale des tuberculeux aux substances protéiques étrangères, — l'agent spécifique reste cependant nécessaire pour obtenir un effet total et rapide.

Nous ajouterons que, dans certaines lésions anciennes fistulisées, l'endococcine nous a donné de très bons

(1) « Sur le traitement des tuberculoses chirurgicales par les vaccins anti-tuberculeux ». Bulletin de la Société de Chirurgie du 24 Avril 1923.

résultats, semblant amener un assèchement et une cicatrisation rapide. Nous croyons que, dans ces cas, cette heureuse influence doit surtout être attribuée à l'action sur les germes d'association secondaire : staphylocoque en particulier.

Il est intéressant, enfin, de noter, comme l'a fait M. Louis Bazy, la similitude d'action de l'endococcine sur le foyer staphylococcique et de l'extrait bacillaire spécifique sur les foyers tuberculeux, cette action se traduisant dans les deux cas par des phénomènes très superposables.

Nous rappellerons également un fait que M. Louis Bazy a déjà signalé et que nous avons eu l'occasion d'observer un certain nombre de fois chez nos malades : c'est le déclenchement de la caséification au niveau d'un foyer, ganglionnaire par exemple, par simple ponction. M. Louis Bazy rapporte en particulier l'observation d'un malade pleurétique auquel on avait fait de l'autosérothérapie avec le liquide pleural retiré par ponction. Ce malade se présente à la consultation de Saint-Antoine avec un trajet dur, en crayon, au point de ponction, et, au point d'inoculation, une masse ferme du volume d'un petit œuf. La ponction pratiquée ne ramène que quelques gouttes de sérosité sanglante qui, inoculée au cobaye, le tuberculise. Après cette ponction, voici ce que notre maître observa : « D'abord, le lieu de passage à travers les téguments du trocart qui avait servi à la ponction, fut le siège d'une réaction inflammatoire. La tuméfaction indurée augmenta brusquement de volume, tendit la peau qui s'ulcéra au niveau du point de pénétration du trocart et donna issue à une grande quantité de matière caséuse. Mais, fait plus intéressant encore, le trajet induré qui marquait la place de la ponction de

pleurésie et auquel je n'avais pas touché, se tuméfia à son tour, se ramollit et disparut. » (1).

Tout se passe dans ces cas comme si le trocart, pénétrant dans les foyers tuberculeux, mettait en liberté, par dislocation des barrières cellulaires, une certaine quantité de toxine qui, se trouvant injectée en tissu sain au moment de la sortie du trocart, déterminerait en quelque sorte une autotoxinothérapie.

IV. — *Indications et contre-indications de la toxinothérapie.*

Il résulte de ce que venons de voir, que les injections d'extraits bacillaires ont, dans certains cas conditionnés surtout par les variétés anatomiques, une influence heureuse, en ce sens qu'elles activent l'évolution des lésions, leur font brûler les étapes et déclenchent des phénomènes d'élimination extrêmement actifs au niveau des foyers. Cette action se manifeste au plus haut point dans les lésions purement inflammatoires, où l'on assiste à une régression simple, et dans les lésions à tendance caséuse où il se produit souvent des phénomènes expulsifs intenses.

Cet effet expulsif, déterminé par les injections de toxines microbiennes, traduit l'intolérance de l'organisme vis-à-vis des bacilles contenus dans les foyers qu'il renferme; en somme, comme nous le disions plus haut, phénomène comparable par extension au « phénomène de Koch » et comme lui dû à une mobilisation leucocytaire intense.

(1) « Sur le traitement des tuberculoses chirurgicales par les vaccins antituberculeux, M. Louis Bazy, Bulletin de la Société de Chirurgie du 24 avril 1923.

De ce mode d'action résultent des avantages et des inconvénients.

Les avantages tiennent soit à l'accélération du processus évolutif, quand il se fait normalement vers la guérison, sans qu'il soit besoin d'intervenir, résorption simple par exemple, soit à la préparation de l'acte chirurgical en faisant disparaître les phénomènes inflammatoires périfocaux, ou en achevant la séparation des tissus mortifiés et des tissus sains, en activant leur fonte, permettant ainsi une évacuation totale, vraiment efficace.

Les inconvénients résultent de ces mêmes phénomènes focaux. Les réactions locales que nous avons observées n'ont jamais présenté le moindre caractère de gravité; les réactions générales, quelque violentes qu'elles aient été, se sont toujours montrées de courte durée et n'ont jamais laissé de trace chez les malades à bon état général que nous avons traités. Le danger est lié à la réaction focale, qui peut se manifester aussi bien au niveau des foyers profonds que des foyers superficiels. Il est évident que si la résolution d'une lésion inflammatoire pure se fera sans inconvénient, la fonte rapide d'un foyer viscéral, s'accompagnant des phénomènes expulsifs que nous avons signalés, pourra se traduire par un désastre.

Il ne faut pas oublier non plus que, quelle que soit la rigueur du dosage du produit employé, on ne sera jamais parfaitement maître de son effet : la sensibilité de l'organisme tuberculisé aux toxines microbiennes est des plus variables d'un individu à l'autre, et chez un même individu d'un moment à l'autre.

Il nous paraît donc nécessaire d'éliminer systématiquement :

Tous les tuberculeux pulmonaires, quelle que soit leur forme évolutive; les suspects de tuberculose pulmonaire;

toute tuberculose dont le foyer, par sa situation anatomique profonde, ne pourra pas s'évacuer directement à l'extérieur;

toutes les formes de tuberculose dans lesquelles l'action éliminatrice, que nous avons signalée, entraînerait une destruction locale trop étendue ou trop profonde : foyers osseux par exemple.

Restent donc à traiter les tuberculoses superficielles locales, dans lesquelles la situation des foyers permet, d'une part, un contrôle de tous les instants, d'autre part, une évacuation immédiate et parfaite au dehors. Mais, même dans ces cas, la plus grande prudence est obligatoire. En effet, quel que soit le soin que l'on ait apporté à l'examen du malade, quels que soient les procédés d'investigation employés, on ne peut jamais avoir la certitude qu'il n'existe pas dans la profondeur un foyer latent inconnu, prêt au réveil.

Nous rappellerons à ce sujet l'histoire de notre malade de l'observation 14, chez lequel nous avons vu apparaître et évoluer avec une extrême rapidité une tumeur blanche du pied gauche après trois injections à dose réduite d'extrait bacillaire. Il s'agissait vraisemblablement d'un foyer latent, dont la toxinothérapie a déclanché l'évolution.

Quelle place la toxinothérapie peut-elle prendre par rapport à l'acte chirurgical ? C'est en réponse à cette question que notre maître, M. Bazy, écrivait : « D'une manière générale, on peut dire que le problème qui se pose présentement au chirurgien, en face d'un accident local de la tuberculose, est de savoir qui, de la bactériothérapie ou de l'opération, débarrassera le plus vite, à moins de frais et avec le moins de danger, le malade de ses lésions tuberculeuses. En conséquence, la vaccinothérapie, dans l'état actuel de la question, ne me semble pas présenter d'avantages dans les cas où l'ex-

tirpation chirurgicale des foyers tuberculeux peut être réalisée au moyen d'une opération bien réglée, donnant un résultat rapide, complet et de bon aloi. » (1).

Dans un autre ordre d'idée, lorsque, à la suite d'un acte opératoire portant sur un foyer tuberculeux important, profond, avec réaction inflammatoire périphérique intense, on voit, quelles que soient les précautions prises et la rapidité d'exécution, la température faire un bond le soir de l'intervention, s'accompagnant de phénomènes généraux sérieux, le tout vraisemblablement lié à une mise en liberté brutale des toxines focales, on peut se demander si une toxinothérapie préventive ne serait pas indiquée ? Nous savons, en effet, qu'il est possible d'accoutumer l'organisme aux poisons microbiens et qu'en procédant progressivement, on peut lui faire accepter sans réaction des doses importantes de toxine. Mais, là encore, on se heurte au même écueil qui est le danger de déterminer une poussée évolutive redoutable au niveau du foyer.

La toxinothérapie apparaît donc en somme comme une méthode d'un maniement difficile et dont les indications sont très limitées, malgré tout l'intérêt de l'action produite, du fait des dangers qui peuvent résulter de cette action elle-même.

On a cherché, en présence de ces dangers, à utiliser les différents constituants du bacille après élimination des substances protéiques. Ces constituants ont été étudiés par de nombreux auteurs, en particulier Auclair et Paris (2) et plus récemment M. Goris (3). Mais la réalisation pratique d'un produit bacillaire exempt de protéines ne va pas sans difficulté. Les protéines, en effet, forment

(1) « Etat actuel de la vaccinothérapie des tuberculoses chirurgicales ». M. L. BAZY. *La Médecine*, Octobre 1923, n° 1.

(2) *Archives de médecine expérimentale* 1908.

(3) *Annales de l'Institut Pasteur*, Août 1920.

avec les autres substances bacillaires, les graisses en particulier, un complexe très stable, résistant fortement aux différentes manipulations d'extraction. Et, comme l'indiquent MM. Boquet et Nègre, à propos de l'isolement des phosphatides du bacille, « les chimistes ne manquent pas de faire remarquer que les phénomènes attribués aux phospholipoïdes seuls sont, en réalité, dus à des complexes lipoprotéiques, ou même à de faibles quantités de protéines non éliminées au cours des manipulations ». (1).

D'ailleurs, on peut se demander, en présence des effets heureux obtenus par MM. Boquet et Nègre sur l'évolution de la tuberculose expérimentale du lapin et du cobaye avec des extraits bacillaires méthyliques privés des matières grasses et cireuses par l'acétone, s'il s'agit encore d'une thérapeutique microbienne. Ces extraits exempts des protéines, conservent-ils encore une personnalité, une spécificité propre ? Il semble que ce soit beaucoup plus une orientation vers la chimiothérapie qui, sous cette forme ou sous une autre, représente peut-être la thérapie d'avenir de la tuberculose.

Tout en réservant l'avenir, nous ne pouvons actuellement, en présence des faits que nous avons observés, que conclure avec notre maître, M. Louis Bazy : « Ce que l'on appelle très improprement, répétons-le, la vaccination antituberculeuse est une méthode pleine d'intérêt, qui peut rendre d'excellents services. Ce n'est pas une méthode inoffensive. Elle demande à être utilisée avec beaucoup de discernement et un grand esprit d'observation. On ne peut prétendre porter sur elle qu'un jugement provisoire. On doit espérer et faire en sorte qu'on ait bientôt à le réviser. » (2).

(1) « Sur les propriétés biologiques des lipoides du bacille tuberculeux (BOQUET et NÈGRE) *Annales de l'Institut Pasteur*, Septembre 1923.

(2) « Etat actuel de la vaccinothérapie des tuberculoses chirurgicales, *La Médecine*, Octobre 1923.

CONCLUSIONS

I. — Dans cet essai de traitement des tuberculoses chirurgicales par un extrait bacillaire spécifique, nous nous sommes surtout adressés à des cas simples : tuberculoses limitées, superficielles, d'un contrôle immédiat facile — adénites cervicales en particulier —, chez des sujets à état général satisfaisant.

Nous avons cherché à utiliser la réaction de foyer déterminée par l'injection d'extrait microbien, dans le but soit de raccourcir l'évolution normale des lésions vers la guérison, soit de préparer l'acte chirurgical en faisant disparaître les phénomènes inflammatoires, en déterminant l'isolement et la fonte plus rapide des tissus mortifiés, en collectant mieux et plus complètement le pus.

II. — Cette réaction focale s'est, dans les cas favorables, indiquée dès la première injection, s'affirmant après les deuxième et troisième. Il ne nous a pas paru nécessaire de dépasser le chiffre de quatre injections (0,25 - 0,75 - 1 - 2 cc.).

Elle a été surtout manifeste dans les lésions récentes.

Les résultats obtenus ont été variables suivant les types anatomiques : nuls dans les lésions cicatricielles, peu marqués dans les lésions nodulaires évoluant vers la sclérose, nets dans ces mêmes lésions évoluant vers la

caséification; ils ont atteint leur maximum dans les formes inflammatoires pures, non nodulaires, où la résorption s'est produite souvent avec une extrême rapidité, et dans les formes à tendance caséeuse, où une fonte rapide s'accompagnant de phénomènes expulsifs intenses fut la règle. Dans ces derniers cas, la ponction, le drainage filiforme, ou même l'incision d'un bord à l'autre, comme s'il s'agissait d'une collection chaude, ont amené des guérisons rapides.

III. — Ces résultats ne se sont pas toujours montrés durables. Chez beaucoup des malades que nous avons pu suivre, nous avons observé des récidives sur place, l'apparition de nouveaux foyers. L'effet utile ne semble pas dépasser six semaines à trois mois.

De plus, l'intensité de la réaction focale, avantage de la toxinothérapie, en est également le danger. Ce qui se passe au niveau des foyers superficiels se passe aussi bien au niveau des foyers profonds.

On ne saurait donc être trop circonspect dans le choix des malades à traiter, si l'on considère de plus que l'activité des extraits bacillaires varie d'un individu à l'autre et d'un jour à l'autre chez un même individu.

Il nous paraît nécessaire d'éliminer d'emblée :

Tous les pulmonaires avérés ou suspects;

Toute tuberculose à foyer profond dont l'évacuation directe à l'extérieur est impossible;

Tout foyer tuberculeux dont la fonte entraînerait une destruction locale étendue.

Restent donc les tuberculoses superficielles limitées. Mais, là encore, la plus grande prudence est de rigueur. Il est, en effet, impossible d'affirmer que dans la profondeur ne se cache pas un foyer latent prêt au réveil.

En somme, sans préjuger en aucune façon de l'avenir, malgré tout l'intérêt des résultats enregistrés, il semble

que l'on doit conclure actuellement, en présence des dangers de la méthode, dangers non compensés par un résultat certain et définitif, que toutes les fois où l'intervention chirurgicale permettra l'extirpation totale, rapide, radicale de la lésion, elle devra être préférée à la toxinothérapie.



Vu et permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris,
P. APPEL

Vu et approuvé,
Paris, le 14 Avril 1924
Le Doyen de la Faculté de Médecine,
H. ROGER

BIBLIOGRAPHIE

- Auclair.** — Etude expérimentale sur les poisons du bacille tuberculeux, etc. Thèse de Paris 1897.
Archives de Médecine expérimentale 1899.
- Auclair et Pâris.** — Constitution chimique et propriétés biologiques du bacille de la tuberculose.
Archives de Médecine expérimentale, Novembre 1908.
- Baudran.** — (Tuberculine). Académie des Sciences, 22 Novembre 1909.
- Louis Bazy.** — Sur le traitement des tuberculoses chirurgicales par les vaccins anti-tuberculeux.
Bulletin de la Société de chirurgie, 24 Avril 1923.
- Etat actuel de la vaccinothérapie des tuberculoses chirurgicales,
La Médecine, Octobre 1923, n° 1.
- Louis Bazy et R. Poussard.** — Traitement des tuberculoses chirurgicales par les extraits bacillaires de M. A. Jousset.
Bulletins et mémoires de la Société Nationale de chirurgie, 22 mars 1924. Tome n° 10.
- Behring.** — (Bovovaccination) Tuberk Beitr, zur exp. Therapie, Marbourg 1902, fasc. 5 et 8.
- Tuberkulosebekämpfung. Berlin. Wochenschrift 1903.
- Beranek.** — (Tuberculine). Comptes rendus de l'Académie des Sciences, Novembre 1903.
- Boquet et Nègre.** — Sur les propriétés biologiques des lipoides du bacille tuberculeux.
Annales de l'Institut Pasteur, Septembre 1923.
- A. Borrel.** — Société de pathologie exotique, 8 juillet 1908.
- Tuberculose des troupes noires.
Annales de l'Institut Pasteur, Mars 1920.
- A. Borrel, Bœz et A. de Coulon.** — Etude comparée de la virulence et de la toxicité des corps microbiens et de la tuberculine de divers échantillons de bacilles tuberculeux.
Annales de l'Institut Pasteur, Décembre 1923.

- Bruschettini.** — (Sérum), Congrès de Rome, Avril 1912.
- Büchner.** — Tuberculo plasmine). *Münchener medizinische Wochenschrift*, 1897.
- Calmette.** — Infection bacillaire et la tuberculose chez l'homme et les animaux, 2^e édition.
- Calmette et Guérin.** — (Vaccin).
Annales de l'Institut Pasteur, Avril 1914, Octobre 1905, Mars et Août 1906.
Comptes rendus de l'Académie des Sciences, 11 juin 1906.
- Debré et Bonnet.** — Surinfection tuberculeuse expérimentale.
Journal Médical Français, n° 9, Septembre 1922.
- Denys.** — Le bouillon filtré du bacille tuberculeux, 1905.
— De l'action curative des bouillons filtrés de bacilles tuberculeux.
Bulletin de l'Académie de Médecine de Belgique, n° 3, 1902.
- Dembinski.** — (Vaccin). Société de biologie, 21 novembre 1903.
- Ditthorn et Schultz.** — (Eisentuberkulin). *Zeitsch. f. Immunitätsforschung*, 1909, vol. II.
Deutsch. medizinische Wochenschrift, 1908, n° 28.
- Friedmann.** — (Vaccin) *Deutsch medizinische Wochenschrift*, 1903, n° 50.
- Goris.** — *Annales de l'Institut Pasteur*, Août 1920.
- Grancher et H. Martin.** — *Revue de la Tuberculose*, 1893.
- Grimbert.** — Traitement de certaines tuberculoses externes par un extrait bacillaire colloïdal.
Bulletin de la Société de Médecine de Paris, n° 3, 1924.
- Hallopeau.** — (Collovaccin de Grimberty). *Bulletin Société de chirurgie*, 13 Novembre 1923.
- Hirschfelder.** — (Oxytonine), 15 Janvier 1898. *The lancet*.
- Ishigami.** — (Tuberculotoxoidine). *Philippine Journal of Science*, Novembre 1908, vol. III, n° 5.
- Jousset.** — (Serum). *Compte rendu de la Caisse nationale des recherches scientifiques 1912-13*.
Académie de Médecine, 4 Juin 1918.
Journal Medical Français, Décembre 1918, n° 4.
- Jousset.** — Vaccinothérapie et Tuberculinothérapie. (Tuberculose, Tome I), n° XVII, Collection Sergent.
- Cutiréaction à la tuberculine.
Journal Medical Français, Septembre 1922.

- Klebs.** — (Tuberculine) *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 1891, n° 15.
Deutsch Medizinische Wochenschrift, 1891, n° 45.
- Koch et Schütz.** — (Tauruman). *Deutsch. Medizinische Wochenschrift*, 1904.
- R. Koch.** — (Tuberculine). *Deutsch. medizinische Woch.*, 1891, page 101.
— (Tuberculine TR), *Deutsch. méd. Woch* n° 14, 1897.
— (Tuberculine TBE). *Deutsch. méd. Woch.*, n° 48, 1901.
- Kolle et Hestch.** — La bactériologie expérimentale appliquée à l'étude des maladies infectieuses.
- Kuss.** — Traitement de la tuberculose pulmonaire, in *Thérapeutique des maladies respiratoires* (Bibliothèque de Thérapeutique).
- Landmann.** — Tuberculol), *Hygienische Rundschau*, 1898, n° 10, 1900, n° 8.
- Lannelongue, Achard et Gaillard.** — Compte rendu de l'Académie des Sciences, Juin 1906, Octobre 1908.
- Maragliano.** — (Tuberculine). *Klinische Wochenschrift* (Berlin), 1899.
— (Serum). Société de Biologie, 1897.
- Marmoreck.** — (Sérum). Académie de Médecine de Paris, 1903.
- Martin et Vaudremer.** — (Vaccin). Société de Biologie, Oct. 1906.
- Meyer.** — (Vaccin). *Klinische Wochenschrift* (Berlin), 16 mai 1910.
- Moussu et Goupil** — (Vaccin). Académie des Sciences, Déc. 1907.
- Much.** — (Neurine tuberculine). *Munchener medizinische Wochenschrift*, 1909, n° 39.
- Noguchi.** — (Vaccin). *Centralb. f. Bakt.*, vol. LII, fasc. I, 1909.
- Rapplin.** — (Vaccin). Société de Biologie, Mars 1909.
- Rodet et Garnier.** — (Vaccin). Société de Biologie, Juillet 1903.
- Rosenbach.** — (Tubercul). *Deutsch medizinische Wochenschrift*, 1910, n°s 33 et 34, 1912, n°s 13 et 14.
- Ruppel et Rickmann.** — (Serum). *Zeitsch. J. Immunitat* 1910, vol. VI.
- Sahli.** — Le traitement de la tuberculose par la tuberculine, 1907.
Tuberkulinbehandlung und Tuberkulose immunitat, 1910.
- Salimbent.** — (Vaccin). Académie des Sciences, 29 Juillet 1912.

- Savariaud.** — (Col. vac. de Guimbert). Bulletin de la Société de Chirurgie, 6 novembre 1923.
- Savariaud et Grimbart.** — Bulletin de la Société de Chirurgie, 27 Novembre 1923.
- Siebert et Rømer.** — (Tubolytine), Beitr. z. Klin der Tuberkulose, 1913, (XXVI fasc. 2).
- Spingler** (Tuberculine PTO). Deutsche medizinische Wochenschrift, n° 31, 1904.
- (Serum). Deutsch. med. Woch, n° 38, 1908.
- Trudeau et Krause.** — (Vaccin). *Journ. of Méd. Research*, Mars 1910.
- Vallée.** — Bacilles tuberculeux et excipient irrésorbable.
Comptes rendus de l'Académie des Sciences, n° 1, Janv. 1924.
- Vaudremer.** — (Tuberculine). *Annales de l'Institut Pasteur*, avril 1910. Société de Biologie, 23 Novembre 1912, 14 février 1913.
- Weteminski.** — (Tuberkulomucine). Berlin Klin Woch, 1912, n° 28.
- Williams.** — Vaccin. *Journ. of. Med. Research*, 20 Janvier 1909, 24 Janvier 1911.



TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	9
HISTORIQUE	11
Observations	23
Etude des réactions	44
Que sont devenus par la suite les malades traités.	52
Considérations générales	55
CONCLUSIONS	70
BIBLIOGRAPHIE	73



Imprimerie GIRAULT

3, Place de l'Eglise, Saint-Cloud (S.et-O.)

Téléphone 369

R. C. Versailles 15.467



s. le 23 Nœm